

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR CHIRURGIE
PROFESSOR DR. HANS J. SCHLITT
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**KURZ- UND LANGFRISTIGE ERGEBNISSE NACH
INTESTINALEN RESEKTIONEN BEI PATIENTEN MIT
MORBUS CROHN**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Alexandra Kilger

2009

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR CHIRURGIE
PROFESSOR DR. HANS J. SCHLITT
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**KURZ– UND LANGFRISTIGE ERGEBNISSE NACH
INTESTINALEN RESEKTIONEN BEI PATIENTEN MIT
MORBUS CROHN**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Alexandra Kilger

2009

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Pompiliu Piso
2. Berichterstatter:	PD Dr. Frank Klebl
Tag der mündlichen Prüfung:	12.05.2010

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG.....	4
1.1 Epidemiologie und Demographie.....	4
1.2 Geschichte.....	4
1.3 Anatomie, pathologische Anatomie und Prädilektionsstellen.....	5
1.3.1 Prädilektionsstellen.....	5
1.3.2 Extraintestinale Manifestationen.....	5
1.3.3 Pathologie.....	6
1.4 Ätiologie, Pathogenese und Risikofaktoren in der Entstehung.....	7
1.4.1 Rolle genetischer Faktoren.....	7
1.4.2 Bedeutung von Umwelteinflüssen.....	8
1.4.2.1 Rauchen.....	9
1.4.2.2 Appendektomie als Voroperation.....	9
1.4.2.3 Orale Kontrazeptiva.....	10
1.4.3 Bedeutung mikrobieller Faktoren, psychosomatischer Faktoren und Rolle der Ernährung.....	10
1.4.4 Bedeutung immunologischer Phänomene.....	11
1.5 Verlauf und Prognose.....	11
1.6 Klassifikationen.....	13
1.6.1 Crohn´s disease activity index (CDAI).....	13
1.6.2 Harvey – Bradshaw – Index	14
1.6.3 Van – Hees – Index.....	15
1.6.4 Wiener – Klassifikation	15
1.6.5 Montreal – Klassifikation.....	17
1.7 Medikamente	20
1.7.1 Glukokortikosteroide	20
1.7.2 Aminosalizylate.....	21
1.7.3 Azathioprin bzw. 6 – Mercaptopurin.....	21
1.7.4 Methotrexat.....	22
1.7.5 Infliximab.....	23
1.7.6 Adalimumab.....	24
1.8 Operationsmethoden.....	25
1.8.1 Intestinale Resektionen.....	25
1.8.1.1 Grundsätze der Chirurgie bei Morbus Crohn	25
1.8.1.2 Typische Verfahren	27
1.8.2 Strikturoplastik.....	31
1.8.3 Resektion mit sog. Hartmannsituation.....	33
1.8.4 Laparoskopische Chirurgie.....	34

2. PATIENTEN UND METHODEN.....	36
3. FRAGESTELLUNG.....	40
3.1 Analyse der Kurz- und Langzeitergebnisse nach intestinalen Resektionen bei Morbus Crohn-Patienten.....	40
3.2 Analyse der Risikofaktoren für die Entwicklung postoperativer Komplikationen.....	40
3.3 Vergleich einzelner Behandlungsmöglichkeiten bei Patienten, die postoperative Komplikationen erleiden.....	40
3.4 Einfluss einzelner Faktoren auf die Rezidivrate.....	40
3.5 Bedeutung der laparoskopischen Chirurgie.....	40
4. ERGEBNISSE.....	41
4.1 Patientenkollektiv und durchgeführte intestinale Resektionen.....	41
4.1.1 Patientenkollektiv, Demographie und Zahl der Resektionen.....	41
4.1.2 Anamnestiche Daten.....	41
4.1.2.1 Erstmanifestation der Erkrankung.....	41
4.1.2.2 Voroperationen.....	41
4.1.2.3 Extraintestinale Manifestationen und perianaler Befall.....	42
4.1.2.4 Body-Mass-Index (BMI) und präoperative Gewichtsdynamik.....	42
4.1.2.5 Rauchen.....	43
4.1.2.6 Appendektomie als Voroperation.....	43
4.1.2.7 Familienanamnese.....	44
4.1.2.8 Medikamentöse Vorbehandlung.....	44
4.1.3 Daten zur operativen Phase.....	44
4.1.3.1 Operationsindikation nach Lokalisation und Krankheitsphänotyp.....	44
4.1.3.2 Durchgeführte operative Eingriffe.....	46
4.1.3.3 Anastomosentechnik und -konfiguration, Resektionen nach Anastomosenlokalisierung.....	46
4.1.3.4 Anlage eines Stomas.....	47
4.1.3.5 Resektatlänge.....	48
4.2 Postoperative Morbidität.....	48
4.3 Risikofaktoren intraabdominelle septische Komplikationen zu entwickeln.....	50
4.4 Behandlung intraabdomineller septischer Komplikationen	52
4.5 Langzeitergebnisse mit Risikofaktoren	64
4.6 Laparoskopische Resektionen.....	67

5. DISKUSSION.....	68
5.1 Postoperative Morbidität.....	68
5.2 Einfluss einzelner Faktoren auf die Komplikationsrate.....	69
5.2.1 Präoperativer Ernährungszustand.....	72
5.2.2 Perforierende Entzündung als Operationsindikation.....	73
5.2.3 Präoperative Einnahme von Steroiden.....	74
5.2.4 Zunehmender Einsatz konservativer Therapiestrategien.....	75
5.2.5 Technik und Konfiguration der Anastomose.....	78
5.3 Langzeitergebnisse.....	79
5.4 Einfluss einzelner Faktoren auf die Rezidivrate.....	82
5.5 Einfluss der postoperativen Komplikationen auf die Rezidivrate.....	87
5.6 Behandlungsstrategien bei Patienten mit intraabdominellen septischen Komplikationen.....	89
5.7 Laparoskopische Chirurgie und Konversion.....	92
6. ZUSAMMENFASSUNG.....	95
7. TABELLENVERZEICHNIS.....	96
8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	97
9. LITERATURVERZEICHNIS.....	98
10. LEBENSLAUF.....	117
11. DANKSAGUNG.....	118

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Demographie

Morbus Crohn zählt neben Colitis ulcerosa zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und gilt hauptsächlich als eine Erkrankung des 20. Jahrhunderts, an der in den westlichen Industrienationen ca. 30 bis 90 pro 100 000 Einwohner erkrankt sind. Die Inzidenz beträgt ca. 4–6 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner pro Jahr ^{1,2}, mit scheinbar steigender Tendenz. Beispielsweise hat sich die Neuerkrankungsrate chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bei Kindern in Finnland in den Jahren von 1983 bis 2003 fast verdoppelt ³.

Allerdings zeigen sich lokale Unterschiede hinsichtlich der Neuerkrankungsraten. Prinzipiell findet man die Erkrankung weltweit, sie ist jedoch umso häufiger, je höher der Lebensstandard der Bevölkerung ist. In Europa wie auch in den USA zeigt sich ein deutliches Nord-Süd-Gefälle ^{4,5}. So werden die höchsten Inzidenzraten aus Nordeuropa (Skandinavien) und Nordamerika (Minnesota) berichtet mit 3,1-14,6/100 000/ Jahr ⁶.

Die Symptome können prinzipiell in jedem Alter beginnen. M. Crohn betrifft aber typischerweise junge Erwachsene und zeigt eine bimodale Altersverteilung mit einem ersten deutlichen Gipfel zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, sowie einem zweiten etwas weniger ausgeprägten Gipfel um das 70. Lebensjahr ⁷. Männer und Frauen erkranken in etwa gleich häufig an M. Crohn ⁵.

1.2 Geschichte

Die Erkrankung wurde erstmals 1932 von dem amerikanischen Arzt Dr. Burrill B. Crohn und seinen beiden Kollegen Gordon D. Oppenheimer und Leon Ginzburg beschrieben, beide tätig am Mount Sinai Hospital in New York. Bereits im Dezember 1931 schrieb Dr. Crohn einen Brief an die American Gastroenterological Association mit den Worten: „Ich habe einen wichtigen wissenschaftlichen Beitrag, den ich vor der American Gastrological Association nächsten Mai präsentieren möchte. Ich glaube, ich habe eine neue Darmerkrankung entdeckt, die wir terminale Ileitis genannt haben...“ ⁸.

Im Mai 1932 folgte schließlich eine Publikation mit dem Titel „Regional ileitis. A pathologic and clinical entity“ unter den Autoren Crohn, Ginzburg und Oppenheimer. Sie beschrieben eine „Erkrankung des terminalen Ileums, die überwiegend junge Erwachsene betrifft und durch eine subakute oder chronische nekrotisierende und vernarbende Entzündung“ gekennzeichnet ist ⁹. Der eigentliche Chirurg Dr. A. A. Berg, der die beschriebenen 14 Patienten operiert hatte, blieb in der Publikation unerwähnt, weil er es ablehnte, Autor eines Artikels zu sein, wenn er nicht selbst einen entscheidenden Teil davon geschrieben hatte. Da die Autoren in alphabetischer Reihenfolge gelistet waren, würden wir nun wohl – wenn er zugestimmt hätte - über „Morbus Berg“ sprechen.

An Bekanntheit gewann M. Crohn 1956 als der amerikanische Präsident Eisenhower mit dem Verdacht auf M. Crohn operiert wurde. Wie berichtet wird, wurde er mit einer

Ileotransversostomie versorgt und zeigte in den folgenden Jahren keine weiteren Symptome der Erkrankung mehr ¹⁰.

1.3 Anatomie, pathologische Anatomie und Prädilektionsstellen

1.3.1 Prädilektionsstellen

M. Crohn kann jeden Abschnitt des Gastrointestinaltrakts betreffen, von der Mundhöhle bis zum After, am häufigsten jedoch – bei fast 50% der Patienten – ist das distale Ileum mit Übergang zum Zökum und Colon ascendens befallen. Die zweit häufigste Lokalisation ist das Kolon (ca. 30%) gefolgt vom Rektum (ca. 20%). Proximales Ileum, Jejunum sowie der gesamte obere Gastrointestinaltrakt (Magen, Ösophagus) sind insgesamt sehr selten betroffen (ca. 5%) ².

Bei ca. 15 – 30% der Patienten findet man einen isolierten Befall des terminalen Ileums, am häufigsten jedoch ist eine kombinierte Entzündung von terminalem Ileum und Colon. Nur in weniger als 5% bleibt das terminale Ileum von einer Entzündung ausgespart ¹¹. Wie eine dänische Studie zeigt, ist ein isolierter Kolonbefall häufiger bei Patienten, die in höherem Alter an M. Crohn erkranken ¹².

Ca. ein Drittel der Patienten erleiden zusätzlich zur gastrointestinalen Manifestation oder auch als Erstmanifestation einen perianalen Befall mit Ausbildung perianaler und/oder rektovaginaler Fisteln ^{13,14}. Dabei ist die Fistelrate umso höher, je weiter distal der Crohnbefall im Gastrointestinaltrakt liegt und ist bei einer Rektumbeteiligung nahezu unumgänglich ¹⁵. In der vorliegenden Arbeit wird die perianale Manifestation des M. Crohn nicht behandelt.

1.3.2 Extraintestinale Manifestationen

M. Crohn beschränkt sich nicht nur auf den Gastrointestinaltrakt, sondern kann auch außerhalb entzündliche Manifestationen zeigen, die so genannten extraintestinalen Manifestationen. Diese können nicht selten auch Erstsymptom der Erkrankung sein. Bis zu 60% aller Patienten mit Colitis ulcerosa oder M. Crohn leiden mindestens einmal im Krankheitsverlauf an einem Befall der extraintestinalen Organe ¹⁶. Dabei ist die Wahrscheinlichkeit umso höher, je weiter distal der Crohnbefall ist ¹⁷. Ihre Pathogenese ist ebenso wie die der Grundkrankheit nicht vollständig verstanden und mit immunologischen Reaktionen assoziiert ¹⁸. Die mit Abstand häufigste extraintestinale Manifestation stellen periphere Arthritiden mit einer Prävalenz von 26-39%, gefolgt von Veränderungen der Haut – Erythema nodosum und Pyoderma gangraenosum – dar ^{19,20}. Seltener findet man einen Befall der Gallenwege (primär sklerosierende Cholangitis) sowie einen Augenbefall. Etwa bei jedem vierten Patienten tritt im Krankheitsverlauf mehr als eine extraintestinale Manifestation auf ²¹.

Periphere Arthritiden treten bevorzugt an den großen und mittleren Gelenken auf. Dabei sind vor allem Knie-, Sprung-, Hüft- und Ellbogengelenke betroffen. Seltener kommt ein Befall von Händen und Schultern vor. Neben dem in der Regel asymmetrischen Befall

ist ein entscheidender Unterschied zur rheumatoiden Arthritis, dass die Arthritis im Rahmen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen nicht destruierend ist und zu keiner Deformation der Gelenke führt ²².

Eine wesentlich seltenere, aber aufgrund Verlauf und therapeutischer Schwierigkeit gefürchtete extraintestinale Manifestation stellt das Pyoderma gangraenosum dar, das bei etwa 1-2% der Patienten mit M. Crohn auftritt. Diese häufig großen und schmerzhaften Ulzerationen entwickeln sich typischerweise an Stellen vorausgehender Traumen und treten meist an der unteren Extremität auf ^{21,23}. Das Ansprechen auf hochdosierte Steroidtherapie ist oft gering und in der Mehrzahl der Fälle wird eine Therapie mit Immunsuppressiva erforderlich ²². Ein chirurgisches Vorgehen ist kontraindiziert, da es zu einer Progression der chronischen Ulzerationen führt ²⁴.

Eine ebenso seltene, aber ebenfalls gefürchtete extraintestinale Manifestation stellt die primär sklerosierende Cholangitis dar. Dabei handelt es sich um eine chronisch aggressiv verlaufende Entzündung der Gallenwege, die zunächst zu Stenosen der Gallenwege und letztendlich zur Leberzirrhose führen kann. Sie tritt bei etwa 4% aller Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auf ²⁵. Durch medikamentöse Therapie und endoskopische Dilatationen der Gallenwege kann versucht werden die Krankheitsprogression zu verzögern, sie ist allerdings letztendlich lediglich durch Lebertransplantation „heilbar“. Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis haben zusätzlich ein erhöhtes Risiko ein cholangiozelluläres Karzinom zu entwickeln. Dies wird bei etwa 4-10% aller Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis beschrieben, wobei die Prognose der meist jungen Patienten schlecht ist ^{22, 26, 27}.

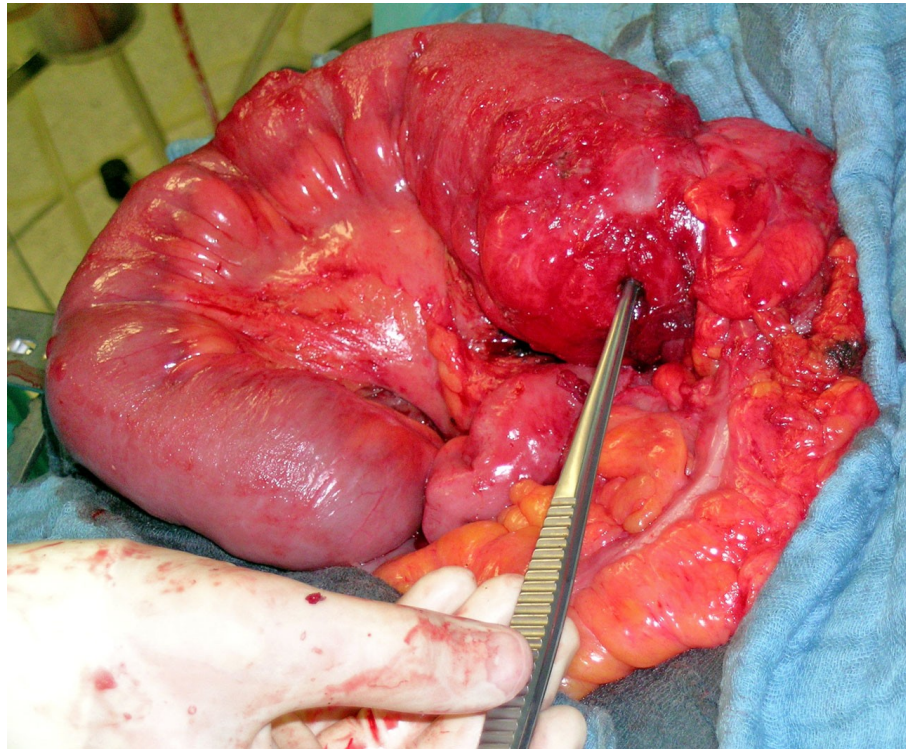
1.3.3 Pathologie

Bei M. Crohn handelt es sich um eine transmurale, d. h. alle Wandschichten des Darmes betreffende Entzündung der Darmwand, die typischerweise diskontinuierlich auftritt, was bedeutet, dass neben histologisch entzündeten Darmabschnitten auch gesunde Areale erkennbar sind ²⁸. Anfangsstadien der Entzündung sind Aphthen und Erosionen, welche in Ulzerationen übergehen können. Typisch für den M. Crohn ist ferner das so genannte Plastersteinrelief, das durch die Ausbildung von Querverbindungen zwischen den Ulzera in der Schleimhaut entsteht. Durch Vertiefung der Ulzera entstehen Fissuren oder Perforationen der Darmwand. Auf diese Weise kommt es zur Verklebung mit und Fistelung in benachbarte Darmschlingen, die Haut oder andere Organe, so dass Konglomerattumoren, enteroenterische, enterokutane und enterovesikale Fisteln entstehen (Abbildung 1) ⁷. Enterokutane Fisteln treten fast ausschließlich als Folge eines vorangegangenen Eingriffs auf. In einer Studie von Poritz et al. waren insgesamt 84% der Patienten mit enterokutanen Fisteln voroperiert. Bei 27% trat die Fistel nach der Drainage eines Abszesses auf, bei 23% entwickelte sie sich als postoperative Komplikation und bei den restlichen 50% der Patienten trat diese als Folge eines Rezidivs an der Anastomose auf ²⁹.

Die chronische Entzündung führt schließlich zu Fibrose des Gewebes und Ausbildung von Stenosen. Histopathologisch ist die Erkrankung durch ein zellreiches lymphoplas-

mazelluläres Infiltrat und bei einem Teil der Patienten durch die Bildung epitheloidzelliger Granulome charakterisiert.

Abbildung 1: Operationssitus einer intestinalen Fistel ausgehend von der Anastomose bei einer Patientin mit Morbus Crohn und Zustand nach ileokolischer Resektion vor 10 Jahren.



1.4 Ätiologie, Pathogenese und Risikofaktoren in der Entstehung

Über Ätiologie und Pathogenese von M. Crohn wird bereits seit mindestens 100 Jahren spekuliert und bis heute gibt es keine eindeutige Erklärung³⁰. Dennoch sind einige Faktoren bekannt, die bei der Entstehung der Krankheit von Bedeutung sind.

1.4.1 Rolle genetischer Faktoren

Zum einen fällt in Studien von Familien mit Crohn-Patienten eine familiäre Häufung auf. In Zahlen ausgedrückt bedeutet dies, dass das Risiko für einen erstgradigen Verwandten eines Crohn-Patienten ebenfalls an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung zu erkranken etwa 10fach bis 15fach erhöht ist gegenüber der Normalpopulation¹¹. Zwischen 5,5% und 18% der Crohnkranken weisen eine positive Familienanamnese hinsichtlich einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung auf^{31,32}. Zum anderen demonstrieren Zwillingsstudien, dass monozygote Zwillinge häufiger gleichzeitig erkranken als dizygote Zwillinge. Die Konkordanz, also die Wahrscheinlichkeit, dass beide Zwillinge an Crohn erkranken, liegt bei eineiigen bei knapp 60%^{11, 33}. Eine dritte Beobachtung ist,

dass die Krankheit in bestimmten ethnischen Gruppen gehäuft auftritt, z. B. ist M. Crohn bei Juden wesentlich häufiger als bei Nichtjuden ³⁴. Aufgrund dieser drei epidemiologischen Beobachtungen – die familiäre und ethnische Häufung und die hohe Konkordanz unter eineiigen Zwillingen – lässt sich vermuten, dass genetische Faktoren eine entscheidende Rolle bei der Suszeptibilität gegenüber M. Crohn spielen.

Einer der bestuntersuchten Genloci liegt wohl in der Perizentromerregion auf Chromosom 16 und heißt IBD1. Hugot et al. stellen 1996 als erste die Hypothese auf, dass es sich bei IBD1 um einen Locus mit erhöhter Suszeptibilität für M. Crohn handelt ³⁵. Fünf Jahre später identifiziert dieselbe Arbeitsgruppe sowie parallel zu ihnen die Arbeitsgruppe um Cho und Nunez dort ein Gen, das so genannte CARD 15, früher NOD2 genannt, dessen Mutation mit dem gehäufteten Auftreten von M. Crohn in Verbindung gebracht wird. Noch im gleichen Jahr wird diese Assoziation von Hampe et al. bestätigt ³⁶⁻³⁸. Bei CARD 15 (caspase activation and recruitment domain) handelt es sich um das erste Suszeptibilitätsgen für M. Crohn. CARD 15 kodiert ein zytoplasmatisches Protein, das v.a. in Makrophagen exprimiert wird und dort für die Erkennung bakterieller Lipopolysaccharide zuständig ist, welche der Darmschleimhaut vom Lumen her angeboten werden. Ein Fehlen dieser Eigenschaft und damit die Fähigkeit von Makrophagen auf Bakterien zu reagieren, könnte zur Entwicklung des M. Crohn beitragen. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Mutation von CARD 15 wesentlich häufiger bei Patienten mit einem Befall des terminalen Ileums, frühem Krankheitsbeginn und stenosierendem Befallsmuster gefunden wird ³⁹⁻⁴¹. Personen mit homozygotem oder kombiniert heterozygotem Gendefekt haben ein 20-40 mal so hohes Risiko, M. Crohn zu entwickeln, während das von heterozygoten Personen zwischen 2 und 4 liegt ⁴². Nichtsdestotrotz ist die Zahl der Patienten, die eine Mutation zeigen, relativ gering: in der Literatur finden sich Zahlen von weniger als 20% bis ca. 40% der Crohn-Patienten ¹¹. Weitere Loci, die für M. Crohn verantwortlich gemacht werden, findet man auf den Chromosomen 1, 3, 6, 7, 12 und 14 ⁴³⁻⁴⁶. Dort ist davon auszugehen, dass in den nächsten Jahren die verantwortlichen Gendefekte identifiziert werden.

Bei M. Crohn kann es sich jedoch nicht um eine rein genetische Erkrankung handeln ⁴⁷. Einerseits ist die Inzidenz in den letzten hundert Jahren schnell angestiegen, was nicht mit einer genetischen Erkrankung in Einklang zu bringen ist. Andererseits spricht die relativ geringe Konkordanz der Krankheit mit weit unter 100% bei eineiigen Zwillingen dagegen ³³. Ein weiterer Punkt ist – wie oben gezeigt – dass die Mehrheit der Fälle keine positive Familienanamnese zeigt.

1.4.2 Bedeutung von Umwelteinflüssen

Schließlich wird neben genetischen Faktoren über zahlreiche Umwelteinflüsse diskutiert. Von ihnen sind Rauchen, eine vorausgegangene Appendektomie und die Einnahme oraler Kontrazeptiva die Faktoren, die meistens mit der Ätiologie von M. Crohn in Verbindung gebracht werden. Im Folgenden wird auf die Rolle der eben genannten Risikofaktoren eingegangen.

1.4.2.1 Rauchen

Sommerville et al. sind 1984 die ersten, die einen Zusammenhang zwischen Rauchen und M. Crohn feststellen. Sie zeigen, dass der Anteil der Raucher unter Crohn-Patienten signifikant höher liegt als in der Allgemeinpopulation⁴⁸. Zahlreiche spätere Studien bestätigen ihre Beobachtung und demonstrieren, dass etwa 50% aller Patienten mit M. Crohn rauchen, deutlich mehr als in den Kontrollgruppen (42-60% versus 30-45%)^{12, 49-52}. Die Prozentzahl der Raucher unter Crohn-Patienten liegt somit zum Beispiel auch wesentlich höher als in der Erwachsenenpopulation von Deutschland, wo ca. 28% der Frauen und 37% der Männer rauchen⁵³. Das relative Risiko eines Rauchers M. Crohn zu entwickeln, ist deutlich höher bei Frauen. Wie eine schwedische Studie behauptet, verzeichnen Frauen, die rauchen einen fünffachen Anstieg des Risikos an M. Crohn zu erkranken, während bei männlichen Rauchern das relative Risiko mit 1,5% nur leicht ansteigt⁵⁴. Eine Ausnahme bilden israelische Juden, bei denen sich aus bisher nicht geklärten Gründen kein direkter Zusammenhang zwischen Rauchen und M. Crohn herstellen lässt⁵⁵.

Ob Passivrauchen einen Effekt auf die Entwicklung von M. Crohn hat, ist umstritten. Obwohl in der schwedischen Studie ein relatives Risiko für Frauen von 2,5 und für Männer von 1,16 angegeben wird, wenn sie als Kind regelmäßig Passivrauchen ausgesetzt waren, bestätigt sich dieser Zusammenhang in anderen Studien nicht^{54,56}. Der Zigarettenkonsum gilt nicht nur als Risikofaktor für M. Crohn, sondern hat sowohl Einfluss auf den Zeitpunkt der Erkrankung als auch auf die Krankheitslokalisation und das Befallsmuster. Reguiero et al. zeigen, dass Rauchen mit einem späteren Beginn (>40 Jahre) des M. Crohn verbunden ist⁵⁷. Hinsichtlich der Krankheitslokalisation lässt sich festhalten, dass Raucher, vor allem, wenn sie mehr als 10 Zigaretten pro Tag rauchen, öfter einen Befall des terminalen Ileums zeigen als Nichtraucher^{58,59}. Dies ist besonders deshalb interessant, da eine Studie von Aldhous et al. vor kurzem darlegt, dass Patienten mit Ileumbefall signifikant häufiger Komplikationen wie Fisteln oder Stenosen entwickeln und ein höheres Operationsrisiko haben verglichen mit Patienten mit reinem Kolonbefall⁶⁰. Passend hierzu sind die Ergebnisse vorhergehender Studien, die hinsichtlich des Befallsmusters bei Rauchern öfter als bei Nichtrauchern einen fistulierenden und stenosierenden Typ beobachten^{61,62}. Unter den Mechanismen, durch die Rauchen die Entstehung von M. Crohn fördert, werden verschiedene Faktoren diskutiert. Beispielsweise besteht der Verdacht, dass Nikotin ähnlich wie bei der Pathogenese des Myokardinfarkts die Durchblutung des Darmes verringert, eine Ischämie bewirkt und in der Folge einen „Infarkt“ der Darmschleimhaut auslöst⁶³. Obwohl der exakte Mechanismus unbekannt ist, gibt es genügend Beweise zahlreicher Studien, dass Rauchen eindeutig eine Rolle in der Ätiologie von M. Crohn spielt.

1.4.2.2 Appendektomie als Voroperation

Auch die Appendektomie scheint einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko zu haben. Obwohl wenige Studien keine Verbindung zwischen Appendektomie und M. Crohn sehen^{47,52,64,65}, berichten die meisten dennoch ein erhöhtes Erkrankungsrisiko nach Appendektomie und man findet Appendektomieraten unter Crohn-Patienten, die zwischen

13-45% versus 8-10% der Kontrollen liegen ^{49,50,66-69}. In der Mehrzahl dieser Untersuchungen zeigt sich jedoch lediglich ein Trend für ein erhöhtes Risiko und keine statistische Signifikanz. In einigen werden Patienten mit Appendektomien kurz vor dem Diagnosezeitpunkt nicht ausgeschlossen. Die Beobachtungen von Russel et al. lassen nämlich vermuten, dass hinter der erhöhten Zahl an Appendektomien bei M. Crohn-Patienten vor allem innerhalb eines Jahres vor Diagnose, eine große Zahl an falsch diagnostizierten Appendizitiden steckt und es sich dabei bereits um die Erstsymptomatik der chronisch entzündlichen Darmerkrankung handelt ⁵⁰. Auf diese Weise könnte man zu dem Schluss kommen, dass die Appendektomie kein Risikofaktor ist, sondern lediglich häufiger bei Patienten mit M. Crohn gefunden wird ⁶⁶. Eine Ausnahme jedoch, die dieser Vermutung widerspricht, stellt eine der größten Studien, die schwedische Studie der Arbeitsgruppe um Anderson et al. dar. Sie schließen Patienten, bei denen im folgenden Jahr M. Crohn diagnostiziert wird aus und können dennoch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von M. Crohn nach einer Appendektomie nachweisen ⁷⁰.

1.4.2.3 Orale Kontrazeptiva

Durch den rapiden Anstieg der Inzidenz von M. Crohn in den 1960ern und 1970ern vor allem in den USA ⁷¹, werden die oralen Kontrazeptiva, welche 1961 mit der Pille auf den Markt gelangen, Gegenstand der Diskussion. Mittlerweile existieren einige Studien, die sich mit der Frage, ob orale Kontrazeptiva einen Effekt auf das Erkrankungsrisiko haben, beschäftigen. Betrachtet man eine Metaanalyse von 1995, zeigt sich ein relatives Risiko von 1,4 für Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen ⁷². Zwei kürzliche Studien zeigen lediglich in der univariaten Analyse, nicht jedoch in der multivariaten Analyse eine Assoziation zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und Entwicklung von M. Crohn ^{49,52}. Rodriguez et al. beobachten einen Zusammenhang bei Frauen, vor allem, wenn sie die oralen Kontrazeptiva über einen längeren Zeitraum (über ein Jahr) einnehmen ⁶⁴. Insgesamt spricht die Mehrzahl der Studien von einem leicht erhöhten Erkrankungsrisiko. Ein derart deutlicher Zusammenhang wie zwischen Rauchen und M. Crohn konnte jedoch bisher für orale Kontrazeptiva nicht hergestellt werden.

1.4.3 Bedeutung mikrobieller Faktoren, psychosomatischer Faktoren und Rolle der Ernährung

Neben genetischen Faktoren und Umweltfaktoren werden auch bakterielle, virale und parasitäre Faktoren diskutiert. Ein Erregernachweis als Hinweis für eine infektiöse Genese gelang jedoch bisher nicht. Nachgedacht wird auch über den Einfluss bestimmter Ernährungsgewohnheiten, speziell dem Konsum größerer Mengen Raffinadezucker. In der 1998 publizierte Übersichtsarbeit von Riordan et al. wird deutlich, dass die Studien über die Assoziation von übermäßigem Zuckerkonsum mit M. Crohn an der methodischen Vorgehensweise scheitern ⁷³. Vor gut 30 Jahren galt die chronisch entzündliche Darmerkrankung als Inbegriff einer psychosomatischen Erkrankung. Ob psychosomatische Faktoren eine Rolle spielen, ist heute unklar. Bei einigen Patienten stellt sich die

Frage, ob klinische Verhaltensauffälligkeiten Ursache oder Folge einer oft langjährigen Belastung durch die chronische Erkrankung sind ^{74,75}.

1.4.4 Bedeutung immunologischer Phänomene

Eine zentrale Bedeutung in der Pathogenese nehmen offensichtlich auch immunologische Phänomene ein. Bei Gesunden ist das Mukosa-assoziierte Immunsystem (MALT) des Darmes bestehend im Wesentlichen aus Lymphozyten und Peyer Plaques normalerweise in der Lage durch eine effektive und adäquate Immunantwort auf schädigende Antigene und Mikroorganismen des Darmlumens zu reagieren und andererseits gegenüber unschädlichen Antigenen und der physiologischen Darmflora Toleranz zu zeigen. Hierzu dient ein Gleichgewicht aus pro- und antiinflammatorischen Zytokinen, welches beim Gesunden tendenziell zum antiinflammatorischen Zustand hin gerichtet ist. Bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung scheint es jedoch durch eine Fehlregulation, deren genauer Mechanismus bisher nicht bekannt ist, zu einer überschießenden Reaktion auf Antigene im Darmlumen zu kommen. Begleitet wird dies von einer Störung des Gleichgewichts der Zytokine, die entweder durch eine Dominanz proinflammatorischer oder eine zu geringe Aktivierung der antiinflammatorischen Entzündungsmediatoren bedingt ist. Folge dieser unangemessenen Immunantwort kann ein Zustand unkontrollierter und chronischer Entzündung sein, wie man ihn bei M. Crohn beobachtet ⁷⁶.

Zusammenfassend handelt es sich bei M. Crohn um eine multifaktorielle Erkrankung. Gesichert ist eine gewisse genetische Prädisposition, welche aber entscheidend von Umweltfaktoren vor allem Rauchen beeinflusst wird. Besonders bei Patienten mit positiver Familienanamnese und genetisch prädisponierten Familien gilt Rauchen als Risikofaktor für die Entwicklung der Erkrankung ^{77,78}.

1.5 Verlauf und Prognose

M. Crohn stellt eine chronisch rezidivierende Erkrankung mit typischerweise schubweisem Verlauf dar. Fast drei Viertel aller Patienten zeigen einen chronischen Verlauf mit wechselnden Episoden von aktiver Krankheit und Remission. 10% erleben eine Phase verlängerter Remission und lediglich bei etwa 15% aller Patienten verläuft die Erkrankung ohne Rezidiv ⁷⁹.

Es lassen sich verschiedene Formen eines Rezidivs unterscheiden: Von einem klinischen Rezidiv spricht man, wenn erneut Crohn-typische Beschwerden auftreten, wie Bauchschmerzen, Durchfälle etc. Ein endoskopisches Rezidiv bezeichnet den Nachweis erneuter Crohn-typischer Läsionen bei routinemäßig oder beschwerdeabhängig durchgeführten Koloskopien. Von einem radiologischen Rezidiv spricht man bei erneutem Auftreten eines Passagehindernisses und/oder irregulärem Schleimhautrelief. Ein operationspflichtiges oder auch chirurgisches Rezidiv ist definiert als ein Rezidiv, das einen erneuten Eingriff erfordert, bei dem sich im Resektat histologisch das Crohnrezidiv bestätigt ⁸⁰. Hinsichtlich der Häufigkeit von Rezidiven findet man in der Literatur,

dass bei ca. 70% der Patienten bereits ein Jahr nach Operation ein endoskopisches Rezidiv vorhanden ist, von denen 20% symptomatisch und 5% erneut operationspflichtig sind ^{81,82}.

Nach dem klinischen Verlauf lassen sich drei verschiedene Subtypen mit vorwiegend stenosierendem, perforierendem oder nicht stenosierendem/nicht perforierendem Erscheinungsbild unterscheiden. Diese Einteilung findet man analog in der Wiener-Klassifikation wieder. Patienten mit unkomplizierter Entzündung ohne Stenose oder Perforation einschließlich Karzinome und Blutungen werden definitionsgemäß mit dem Begriff „nicht stenosierend/nicht perforierend“ beschrieben. Die Subgruppe „perforierend“ umfasst in der Wiener-Klassifikation Patienten mit intraabdominellen Fisteln, Abszessen und Konglomerattumoren und/oder perianalen Fisteln, während „stenosierend“ Patienten mit irreversibler Einengung des Darmlumens definiert ⁸³. In der Montreal-Klassifikation (s.u.) werden die Erkrankungen mit perianalen Fisteln ohne gleichzeitige intraabdominelle Fisteln nicht dem „perforierenden“ Phänotyp zugerechnet. Insgesamt erleiden etwa 30-50% der Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung eine Stenose, während es bei etwa 40% zu einer Fistelbildung kommt ¹¹.

Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten wird im Verlauf der Krankheit ein chirurgischer Eingriff nötig. So kommt es bei etwa 40% nach 5 Jahren, bei 70% nach 10 Jahren und bei 90% der Patienten nach 20 Jahren Krankheitsverlauf zu einer Operation ⁸⁴. 50-60% der Operierten müssen mit einer zweiten Operation rechnen, einige davon mit einer dritten und vierten ⁸⁵. Einer sehr baldigen chirurgischen Intervention, innerhalb der ersten 6 Monate nach Diagnose bedürfen fast 10% der Patienten. Als prognostische Risikofaktoren dafür gelten Dünndarmbefall, Bauchschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen als Erstsymptomatik, Rauchen bei Diagnose und Steroidbedarf innerhalb der ersten 6 Monate nach Diagnose ⁸⁶.

Eine amerikanische Langzeitstudie mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 13 Jahren berichtet eine leicht erhöhte Mortalität bei Crohn-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung. Die kumulativen 10-, 20- und 30-Jahres-Überlebensraten nach Diagnose sind verglichen mit der Normalpopulation nur geringfügig vermindert (3% Unterschied nach 10 Jahren, 4% Unterschied nach 20 Jahren, 1% Unterschied nach 30 Jahren). 40 Jahre nach Diagnose zeigt sich ein etwas deutlicherer Unterschied von 13% mit einer erwarteten Gesamtüberlebensrate von 48% bei Kranken versus 61% der Kontrollen. Dabei waren 32% der Todesfälle eine Folge der Crohn-Erkrankung, während unter den restlichen Todesursachen gehäuft andere nichtmaligne gastrointestinale Erkrankungen und COPD auftraten ⁸⁷. Diese Daten decken sich mit denen einer zweiten Langzeitstudie derselben Autorin, welche Mortalität und Todesursache von Crohn-Patienten in Dänemark untersucht ⁸⁸.

Betrachtet man das Risiko eines Crohn-Patienten ein Stoma zu erhalten, beträgt in der Arbeit von Post et al. das kumulative Risiko nach 20 Jahren 41% für ein temporäres Stoma und 14% für ein permanentes Stoma. Dies bedeutet also, dass das stomafreie Überleben eines Patienten mit M. Crohn nach 20 Jahren bei etwa 60% für ein temporäres Stoma und bei etwa 85% für ein permanentes Stoma liegt. Mehr als die Hälfte aller

Stomaanlagen erfolgen aus perianaler Indikation. Gleichmaßen ist für diese die Rückverlagerungswahrscheinlichkeit, wenn es sich um ein temporäres Stoma handelt am geringsten ⁸⁹.

1.6 Klassifikationen

Das klinische Krankheitsbild des M. Crohn lässt sich durch mehrere Scores erfassen. Unter ihnen sind der Crohn's disease activity Index, der Harvey-Bradshaw-Index, der van-Hees-Index, die Wiener-Klassifikation und neuerdings auch die Montreal-Klassifikation zu betonen. Allgemein dient die Anwendung von Klassifikationen einerseits dazu, den Krankheitsverlauf des einzelnen Patienten zu beurteilen und sie als Monitoring des Therapieerfolges einzusetzen. Andererseits haben sie den Zweck, Patientengruppen zu bilden, welche so v.a. unter Studienbedingungen vergleichbar werden. Außerdem sollten auch die Therapieansätze an die einzelnen Klassifikationsgruppen angepasst werden.

1.6.1 Crohn's disease activity index (CDAI)

Als momentaner Goldstandard zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei M. Crohn gilt der Crohn's disease activity index, der in den frühen 1970er Jahren von Best et al. ursprünglich für Studienzwecke entwickelt wurde ⁸². Der CDAI-Wert basiert auf insgesamt acht Variablen, wie z. B. Anzahl der flüssigen Stühle pro Tag, Grad der Bauchschmerzen etc. Nachdem der Patient über 7 Tage täglich die Anzahl der flüssigen Stühle, den Grad der Bauchschmerzen etc. in seinem Tagebuch notiert hat, werden die für jede Variable erhaltenen Zahlenwerte als Summe der sieben Tage in die dargestellte Berechnungsgrundlage des CDAI eingetragen und mit dem jeweiligen vorher festgelegten Faktor multipliziert. Die erhaltenen Produkte werden abschließend summiert und so der CDAI-Wert erhalten (Tabelle 1).

Tabelle 1: Crohn's Disease Activity Index⁹⁰.

Variable	Beschreibung		Faktor
Anzahl der flüssigen Stühle pro Tag	Summe von 7 Tagen		X 2
Grad der Bauchschmerzen	Bewertung von 7 Tagen	0=keine 1=mild 2=mäßig 3= schwer	X 5
Allgemeinbefinden	Bewertung von 7 Tagen	0=allgemein gut 1=nicht ganz gut 2=schlecht 3=sehr schlecht 4=unerträglich	X 7
Extraintestinale Komplikationen	Anzahl der aufgezählten Komplikationen	Arthritis/Arthralgie, Iritis/Uveitis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Stomatitis aphthosa, Analfissur/Fistel/Abszess, Fieber > 37,8°C	X 20
medikamentöse Durchfallbehandlung	Einnahme in den letzten 7 Tagen	0=nein 1=ja	X 30
tastbarer Konglomerattumor		0=keine 2=fraglich 5=definitiv	X 10
Hämatokrit		Formel für Männer: $47 - \text{Hämatokrit} = \dots$ Formel für Frauen: $42 - \text{Hämatokrit} = \dots$	X 6
Körpergewicht	Verhältnis Idealgewicht/ tatsächliches Körpergewicht	$(1 - (\text{Idealgewicht} / \text{Körpergewicht})) \times 100$	X 1

Man legte fest, dass CDAI-Werte < 150 Punkten einer geringen Entzündungsaktivität und CDAI-Werte > 450 Punkten sehr schwerer Erkrankung entsprechen. Remission wurde definiert als CDAI < 150 Punkte oder Fall des CDAI um 100 Punkte⁹¹. Allerdings traten im Laufe der Zeit einige Kritikpunkte auf. Sostegni et al. bemängeln wie auch einige andere Autoren, dass beim CDAI die subjektiven Variablen, wie Bauchschmerzen oder Allgemeinbefinden zu stark gewichtet seien, so dass der CDAI-Wert nicht unbedingt die Entzündungsaktivität im Darm widerspiegelt. Ferner erschwere die Führung eines Tagebuchs den Einsatz des CDAI im klinischen Alltag. Kaum brauchbar sei der CDAI bei Patienten nach Stomaanlage oder vorhergehenden ausgedehnten Resektionen. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass der CDAI eine geringe Reproduktivität bei verschiedenen Untersuchern zeigt^{82,92,93}. Nichtsdestotrotz ist er der am häufigsten verwendete klinische Index in Studien und gilt als Maßstab für alle übrigen klinischen Indizes für M. Crohn⁹¹.

1.6.2 Harvey – Bradshaw – Index

Aufgrund der oben geschilderten Nachteile des CDAI präsentieren Harvey und Bradshaw 1980 einen nach ihnen benannten, vereinfachten Index (Tabelle 2). Dieser besteht nur noch aus fünf von acht Variablen und verwendet 1-Tages-Werte. Am Ende werden die Variablenwerte einfach zusammengezählt statt die Summe aus den Produkten zu bilden. Der HBI oder auch Simple Index genannt ist aufgrund der Vereinfachung zwar mit weniger Aufwand verbunden und demzufolge besser für die Routineanwendung geeignet, verliert aber gegenüber dem CDAI an Genauigkeit^{91,94}.

Tabelle 2: Harvey Bradshaw Index (HBI, Simple Index) ⁹⁵.

Variable	Beschreibung der Variablen	Summe
1	Allgemeinbefinden 0=sehr gut 1=nicht ganz gut 2=schlecht 3=sehr schlecht 4=unerträglich	
2	Bauchschmerzen 0=keine 1=leichte 2=mäßige 3=schwere	
3	Anzahl der flüssigen Stühle pro Tag	
4	Konglomerattumor 0=keine 1=fraglich 2=definitiv 3=definitiv und empfindlich	
5	Komplikationen (1 Punkt pro Begriff) Arthralgie, Uveitis, Erythema nodosum, Aphthen, Pyoderma gangraenosum, Analfissur, neue Fisteln, Abszess	

1.6.3 Van – Hees – Index

Nicht unerwähnt bleiben soll der von van Hees entwickelte und auch Dutch Index genannte Index. Dieser setzt sich aus insgesamt neun sowohl klinischen als auch aus laborchemischen Variablen, z. B. Serumalbumin, Blutsenkungsgeschwindigkeit etc. zusammen. Aus ihnen wird ein Aktivitätsindex berechnet, der je nach Punktwert Aussagen über die Krankheitsaktivität auf einer Skala von inaktiver Erkrankung bis sehr schwerer Entzündungsaktivität trifft. Im Gegensatz zum CDAI stehen beim van Hees Index die objektiven Parameter, d.h. die laborchemischen Größen bei der Gewichtung im Vordergrund. Vermutlich aus diesem Grund korreliert er kaum mit dem CDAI oder HBI. Nachteil des van-Hees-Index ist, dass er aufgrund der Betonung von Laborparametern stark von Laborunterschieden abhängt, was die Vergleichbarkeit der Patienten verschiedener Labore erschwert ⁹³.

1.6.4 Wiener – Klassifikation

Kürzer und damit einfacher zu erheben als der CDAI ist die Wiener-Klassifikation. Sie wurde von Gasche & Schölmerich entwickelt und war zum Konsensus des Weltkongresses der Gastroenterologen in Wien 1998 geworden. Das Ziel war eine Klassifikation zu finden, die im Gegensatz zum CDAI auf objektiven Variablen beruht und zugleich einfach zu erheben ist. Es werden 3 Variablen berücksichtigt:

Alter bei Diagnose (A)*:	definiert als Alter der ersten definitiven Diagnose von Morbus Crohn A1 bei < 40 Jahre bzw. A2 bei > 40 Jahre
Lokalisation (L)*:	definiert als maximale Ausdehnung der Krankheitslokalisation zu irgendeinem Zeitpunkt vor der ersten Resektion bei maximal einer Zuteilung L1 terminales Ileum L2 Kolon L3 Ileokolon L4 oberer Gastrointestinaltrakt

Befallsmuster (B)*:	B1 nicht stenosierend/nicht perforierend definiert als unkomplizierte Entzündung ohne Stenose und Perforation B2 stenosierend definiert als konstante Lumeneinengung mit obstruktiven Zeichen und/oder prästenotischer Dilatation B3 perforierend definiert als Vorhandensein von intraabdominellen oder perianalen Fisteln, Konglomerattumor und/oder Abszess zu irgendeinem Krankheitszeitpunkt.
---------------------	---

* - in der englischen Fassung „A“ für „age“, „L“ für „localisation“ und „B“ für „clinical behaviour“

Eine weitere Spalte beschäftigt sich mit zusätzlichen Kriterien, wie Geschlecht, Abstammung, Familienanamnese etc. (Tabelle 3) ⁸³

Tabelle 3: „Vienna – Klassifikation“ für den Morbus Crohn ⁸³.

Einteilung	
Alter bei Diagnose (A)	1: < 40 Jahre, 2: > 40 Jahre
Lokalisation (L)	1: terminales Ileum, 2: Kolon, 3: Ileokolon, 4: oberer Gastrointestinaltrakt
Befallsmuster (B)	1: nicht stenosierend/nicht perforierend, 2: stenosierend, 3: perforierend, Fistelbildung
zusätzlich erhobene Kriterien:	
Geschlecht:	männlich/weiblich
Ethnische Abstammung:	kaukasisch/schwarz/asiatisch/andere
Jüdische Abstammung:	ja/nein
Positive Familienanamnese:	Verwandte 1. Grades/andere/keine
Extraintestinale Manifestation:	ja/nein

Die Wiener-Klassifikation ermöglicht es einheitlichere Patientenuntergruppen zu bilden. Folglich erleichtert sie zum Beispiel in klinischen Studien die Bewertung von Behandlungsansätzen und vereinfacht den Vergleich mit anderen Therapien. Ferner hilft sie dem Untersucher die Patientengruppen zu identifizieren, welche ein erhöhtes Risiko haben und für sie konsequent die richtige Therapiestrategie zu finden ^{96,97}. Ein Kritikpunkt an der Wiener-Klassifikation ist, dass sie hinsichtlich des Befallsmusters nicht zwischen perianalen und intraabdominellen Fisteln unterscheidet. Es konnte nämlich gezeigt werden, dass perianale Fisteln nicht notwendigerweise mit intraabdominellen Fisteln verbunden sind. Außerdem ist die Prognose der Patienten mit intestinalen Perforationen deutlich schlechter als bei Patienten mit alleinigen perianalen Fisteln. Ein weiterer Nachteil der Wiener-Klassifikation ist, dass sie im Gegensatz zum CDAI keine Aussage hinsichtlich Krankheitsaktivität und Remission trifft ^{83,98,99}.

1.6.5 Montreal – Klassifikation

Besondere Aufmerksamkeit soll der noch relativ kurz existierenden Montreal-Klassifikation gelten. Trotz der einfachen Erhebung der Wien-Kriterien, findet die Wiener-Klassifikation in der klinischen Praxis nur geringe Anwendung, so dass auf dem Weltkongress der Gastroenterologen in Montreal 2005 ein Update der Wiener-Klassifikation vorgeschlagen wurde (Tabelle 4).

Tabelle 4: Gegenüberstellung Wiener-Klassifikation und Montreal-Klassifikation

¹⁰⁰

	Wiener-Klassifikation	Montreal-Klassifikation
Alter bei Diagnose	A1 unter 40 Jahren	A1 unter 16 Jahren
	A2 über 40 Jahren	A2 zwischen 17 und 40 Jahren
		A3 über 40 Jahren
Krankheitslokalisation	L1 Ileum	L1 Ileum
	L2 Kolon	L2 Kolon
	L3 Ileozökal	L3 Ileozökal
	L4 oberer GI – Trakt	L4 isolierter oberer Befall*
Befallsmuster	B1 nicht stenosierend/ nicht perforierend	B1 nicht stenosierend/ nicht perforierend
	B2 stenosierend	B2 stenosierend
	B3 perforierend	B3 perforierend
		p perianaler Krankheitsbefall**

* L4 ist ein Modifier, das man hinzufügen kann zu L1-L3, wenn gleichzeitig ein oberer gastrointestinaler Befall vorliegt.

** „p“ fügt man zu B1-B3 hinzu, wenn gleichzeitig ein perianaler Befall vorliegt.

Dabei bleiben die drei Kategorien Alter bei Diagnose (A), Krankheitslokalisation (L) und Befallsmuster (B) an sich bestehen, jedoch gibt es Änderungen innerhalb der drei Variablen. Verglichen mit der Wiener-Klassifikation besteht die A-Kategorie jetzt aus drei Altersgruppen, d.h. A1 Alter bei Diagnose 16 oder jünger, A2 Diagnose zwischen 17. und 40. Lebensjahr und A3 Diagnose mit älter als 40 Jahren. Grund dieser Änderung ist, dass einige Studien zeigen konnten, dass bestimmte Genotypen häufiger bei Patienten mit früherem Krankheitsbeginn auftreten ⁴¹.

Bezüglich der Kategorie Krankheitslokalisation ist neu, dass ein gleichzeitiger oberer gastrointestinaler Befall mit einem weiter distal gelegenen Befall entsprechend klassifiziert werden kann. Dies gilt als Kritikpunkt der Wiener-Klassifikation, welche eine Koexistenz beider Manifestationen ausschließt. In der Montreal-Klassifikation ist nun der Zusatz L4 für oberen gastrointestinalen Befall erlaubt, so dass sich folgende Lokalisationen ergeben können: L1L4, L2L4, L3L4. Hinter dieser Änderung steckt, dass man seit Anwendung der Videokapselendoskopie weiß, dass ein oberer gastrointestinaler Befall häufiger als gedacht mit ilealem oder Kolonbefall koexistiert ¹⁰¹.

Hinsichtlich des Befallsmusters ist die Einführung eines „p“ neu, welches man bei separatem perianalen Befall zu B1-B3 hinzufügt. Folglich kann ein perianaler Befall unabhängig vom Vorhandensein intraabdomineller Fisteln klassifiziert werden, was dem Ergebnis der Studie entgegenkommt, dass perianale Fisteln nicht notwendigerweise mit intraabdominellen Fisteln vergesellschaftet sind^{98,100}.

Als Update der Wiener-Klassifikation soll die Montreal-Klassifikation nun sowohl im klinischen Alltag als auch in Studien Anwendung finden. Zunächst werden jedoch noch verschiedene Untersucher die Montreal-Klassifikation hinsichtlich Validität und Reproduktivität prüfen, bevor sie die Nachfolge der Wiener-Klassifikation antritt.

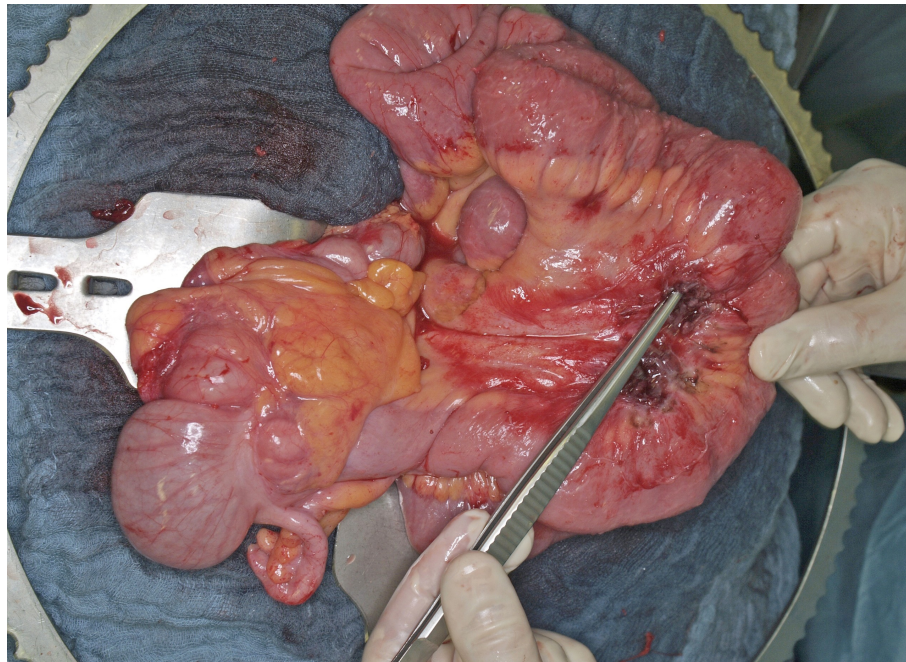
Abbildungen 2 und 3 zeigen je ein Beispiel eines Patienten mit stenosierendem bzw. perforierendem Befall des M. Crohn.

Abbildung 2: Patient mit Stenose im terminalen Ileum. Beachte das hypertrophe mesenteriale Fettgewebe, sog. „creeping fat“.

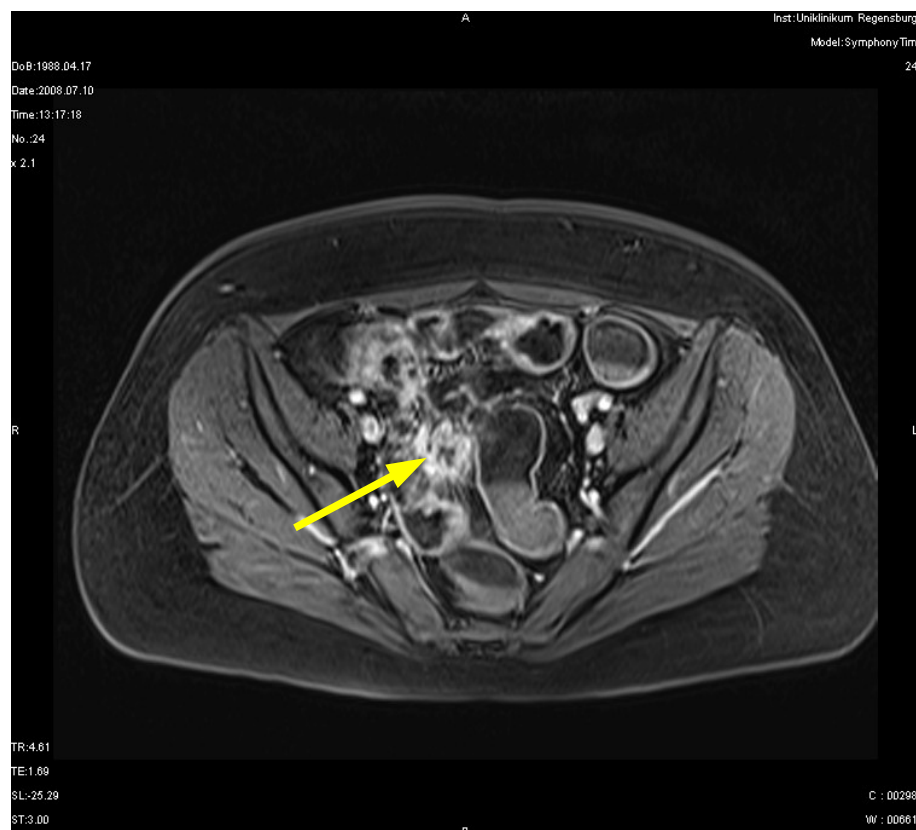


Abbildung 3:

a. Patientin mit perforierender Ileitis. Pinzette befindet sich in der Fistel (Perforation), die zu einem chronischen kleinen Abszess führte.



b. MR-Enteroklysma Aufnahme der gleichen Patientin. Pfeil zeigt auf den Abszess.



1.7 Medikamente

Nach der Diagnosestellung beginnt in der Regel die konservative medikamentöse Therapie. Sie wird je nach Behandlungssituation des Patienten eingeteilt in akuten Schub, chronisch aktive Erkrankung und Remissionserhaltung.

Folgende Medikamente wurden für die Therapie des M. Crohn eingeführt: Steroide, Aminosalizylate, die Immunsuppressiva Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin und Methotrexat, sowie die Anti-TNF α -Blocker Infliximab und Adalimumab.

1.7.1 Glukokortikosteroide

Glukokortikosteroide werden primär zur Therapie des akuten Schubes eingesetzt. Beim leichten bis mittelschweren Schub sind sie erst nach Versagen von Aminosalizylaten indiziert. Sie gelten jedoch als Therapie der ersten Wahl im schweren akuten Schub. Gemäß Veloso et al. benötigen 56% der Patienten im Diagnosejahr Steroide und die 10 - Jahres kumulative Wahrscheinlichkeit eines Patienten für eine Therapie mit Steroiden liegt bei 88% ¹⁰². Initial wird im schweren akuten Schub standardmäßig das Glukokortikoid Prednisolon in einer Dosis von 60 mg pro Tag verabreicht und danach wöchentlich schrittweise reduziert. D.h., wenn das Ziel der Remission erreicht ist, wird empfohlen Steroide über einen Zeitraum von mehreren Monaten auszuschleichen ⁹⁹, da sie keine Bedeutung in der Remissionserhaltung haben. Allerdings sprechen nicht alle Patienten auf die Behandlung mit Steroiden an. In einer Studie aus Copenhagen County zeigen Munkholm et al., dass von 196 Patienten, die erstmals mit Steroiden behandelt werden, 20% der Patienten steroidrefraktär sind, d.h. nicht auf Steroide ansprechen. Dagegen erreichen 48% nach 30 Tagen eine komplette Remission ohne jegliche klinische Symptomatik, während es bei 32% zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik, nicht aber zur Symptombefreiheit kommt. In der Langzeitbeobachtung zeigt sich, dass 44% der Patienten langfristig in Remission bleiben, während 36% der Patienten steroidabhängig sind, d.h. dass bei ihnen zwar eine Remission gelingt, dass allerdings bei Absetzen oder Reduktion der Steroide innerhalb eines Monats ein Rezidiv auftritt ¹⁰³.

Nicht unerwähnt bleiben soll an dieser Stelle Budesonid, ein topisch wirkendes Steroid, das aufgrund seines schnellen First-pass-Mechanismus in der Leber deutlich weniger der bekannten Nebenwirkungen und Langzeitkomplikationen systemischer Steroide aufweist. Budesonid wirkt gezielt im Bereich des terminalen Ileums und Colon ascendens und ist deshalb momentan Therapie der Wahl bei leichten bis mittelschweren Schüben mit Befall des terminalen Ileums ⁹⁹. In dieser Patientengruppe liegt die Remissionsrate unter 9 mg Budesonid pro Tag zwischen 51% und 60%, während Kontrollgruppen, die mit systemischen Steroiden behandelt werden nur eine geringfügig höhere Remissionsrate von 60-73% aufweisen ¹⁰⁴. Dennoch ist das Haupteinsatzgebiet der Steroide die Therapie des akuten Schubes und weder systemische Steroide noch Budesonid sind für die Remissionserhaltung geeignet und vermindern die Rezidivrate bei M. Crohn nicht ^{105,106}.

1.7.2 Aminosalizylate

Für die Therapie des leichten bis mittelschweren akuten Schubes werden neben Glukortikosteroiden Aminosalizylate eingesetzt. Der Wirkstoff 5-Aminosalicylsäure wird im Dünndarm freigesetzt und wirkt dort und im gesamten Kolon, weshalb vor allem Patienten mit Kolonbefall profitieren. Ihr Hauptvertreter Mesalazin ist bei der Therapie des akuten Schubes in einer Dosis ab 4 g pro Tag signifikant effektiver als Placebo, jedoch weniger wirksam als Steroide oder Budesonid^{107, 108}. Damit stellen Aminosalizylate eine Alternative zur Steroidtherapie dar. Ihre Bedeutung in der Remissionserhaltung ist umstritten. Während nach medikamentös induzierter Remission Mesalazin das Rezidivrisiko um etwa 5% reduziert, haben Patienten, die operativ in Remission gekommen sind ein um 13% geringeres Rezidivrisiko. Dabei liegt die NNT (Number needed to treat) bei medikamentös induzierter Remission wesentlich höher als bei chirurgisch induzierter Remission (NNT 21 versus 8). Deshalb ist der Einsatz von Aminosalizylaten in der postoperativen Remissionserhaltung umstritten und wird aus Kostengründen bei medikamentös induzierter Remission nicht empfohlen¹⁰⁹⁻¹¹¹.

1.7.3 Azathioprin bzw. 6 – Mercaptopurin

Bei den meisten Patienten gelingt es einen akuten Schub durch Steroid- oder Aminosalizylat-Gabe zu beherrschen und danach die Steroiddosis zu reduzieren. Bei Patienten, welche unter der genannten Medikation keine Besserung zeigen oder steroidabhängig sind, stellen Immunsuppressiva eine weitere Therapieoption dar. Unter ihnen steht Azathioprin, ein Purinanalogon, welches nach Absorption fast vollständig in der Leber in 6-Mercaptopurin umgewandelt wird, an erster Stelle. 6-Mercaptopurin hemmt kompetitiv die Biosynthese von Purinnukleotiden und stört durch den Einbau einer „falschen“ Base die Funktion der DNA und RNA. Die immunsuppressive Wirkung basiert in der Folge auf einer Hemmung der Zellproliferation¹¹². Bei Azathioprin und 6-Mercaptopurin handelt es sich um langsam wirkende Medikamente, bei denen ein klinischer Effekt im Mittel erst nach 3,1 Monaten erwartet werden kann. Etwa 20% der Patienten sprechen jedoch erst nach 4-7 Monaten an¹¹³. Die empfohlene Tagesdosis von Azathioprin liegt bei 2 bis 2,5 mg pro kg Körpergewicht und für 6-Mercaptopurin bei 1 bis 1,5 mg pro kg Körpergewicht.

Indikationen für die Anwendung von Azathioprin sind gemäß den Ergebnissen der Deutschen Konsensuskonferenz zur Therapie des M. Crohn die Remissionsinduktion, Verringerung der Steroiddosis, fistulierender M. Crohn und die Remissionserhaltung¹¹⁴.

Betrachtet man den Einsatz von Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin in der Remissionsinduktion bei aktivem Crohn, zeigt sich in einer großen Metaanalyse aus acht Studien eine Ansprechrate von 54% bei Patienten, die Azathioprin oder 6-Mercaptopurin erhalten versus 33% in der Placebogruppe^{113,115-122}. Wenn eine klinische Remission erreicht ist, ist das nächste Behandlungsziel die Reduktion der Steroiddosis. Bereits 1980 können Present et al. zeigen, dass fast 75% der Patienten, welche Azathioprin erhalten, Steroide reduzieren oder absetzen können, signifikant mehr Patienten als bei Placebo (75% versus 37%)¹¹³. Auch die genannte Metaanalyse belegt die Bedeutung von Aza-

thioprin bei der Reduktion der Steroiddosis anhand ähnlicher Ergebnisse: 65% aller Patienten, die mit Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin behandelt werden, können die Steroiddosis auf unter 10 mg Prednisolonäquivalent pro Tag reduzieren verglichen mit 36% bei Placebo ¹¹⁵.

Die Substanz scheint auch bei fistulierendem M. Crohn erfolgsversprechend. In einer Langzeitstudie von Present et al. erweist sich 6-Mercaptopurin effektiver beim Verschluss perianaler Fisteln als Placebo (31% versus 6%). Nach 6 Monaten Follow up findet man bei 39% der Patienten einen vollständigen Verschluss der Fisteln, während bei 26% der Patienten eine wesentliche Verbesserung der Fistelsymptomatik eingetreten ist. Die Autoren stellen allerdings fest, dass ein Absetzen der Therapie bei allen Patienten zu einer erneuten Fisteleröffnung führte ^{113, 123}. Auch wird nicht gezielt zwischen den intestinalen und perianalen Fisteln unterschieden. Die meisten Patienten in den entsprechenden Studien litten an perianalen und wenige an enterokutanen Fisteln.

Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin wird von etwa 10-15% der Patienten nicht vertragen ¹²⁴. Unter den ernsthaften Nebenwirkungen stehen Pankreatitis (3,3%), Knochenmarksuppression (2%), allergische Reaktionen (2,2%) und medikamentös induzierte Hepatitis (0,3%) im Vordergrund. Diese sind in der Regel nach Absetzen des Medikaments reversibel. Infektionen werden bei 7,4% der Patienten beobachtet ¹²⁵. Da man 1993 bei einem großen Patientenkollektiv von Transplantierten, welche unter einer Immunsuppression mit Azathioprin standen, ein 10fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen beobachtete, wird dies seither auch bei M. Crohn diskutiert ¹²⁶. Die Arbeitsgruppe um Connell et al. fanden jedoch bei 755 Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung, welche im Mittel über 9 Jahre beobachtet wurden, kein wesentlich erhöhtes Malignitätsrisiko durch Azathioprin ¹²⁷.

1.7.4 Methotrexat

Bei Patienten, die nicht auf eine Therapie mit Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin ansprechen oder diese nicht tolerieren, steht Methotrexat als Reservemedikament zur Verfügung. Bei Methotrexat handelt es sich um einen Folsäureantagonisten, der immunsuppressiv wirkt, indem er die Synthese der Purinnukleotide hemmt, welche für die DNA- und RNA-Synthese und damit für die Zellteilung notwendig sind ¹¹². Betrachtet man die Bedeutung von Methotrexat bei der Remissionsinduktion, belegt eine Studie von Feagan et al., welche 141 Patienten mit chronisch aktiver Erkrankung einschließt, einen deutlich besseren Effekt gegenüber Placebo. Nach 16 Wochen erreichen 39% der Patienten unter einer Therapie mit Methotrexat 25 mg i. m. pro Woche eine Remission verglichen mit 19% bei Placebo, wobei zugleich die benötigten Steroiddosen deutlich niedriger liegen ¹²⁸.

Die Toxizität dieser Substanz ist höher als die von Azathioprin und man findet neben häufigeren leichten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Diarrhoe auch ernsthafte Nebenwirkungen wie Pneumonitis, Panzytopenie und Leberfibrose ¹²⁹. Mit wesentlichen Nebenwirkungen ist bei etwa 17% der Patienten zu rechnen,

so dass die Therapie mit Azathioprin zu bevorzugen ist, welche zum einen besser toleriert wird und zum anderen auch effektiver ist ¹²⁸.

1.7.5 Infliximab

Eine weitere Therapieoption für Patienten, die auf die genannten Medikationen nicht ansprechen, besteht im Einsatz von Infliximab, einem monoklonalen Antikörper gegen das proinflammatorische Zytokin Tumornekrosefaktor α (TNF- α). Es konnte nämlich Anfang der 90er Jahre gezeigt werden, dass Patienten mit M. Crohn eine erhöhte TNF- α Produktion in ihrer Mukosa aufweisen ^{130,131}. Mit Infliximab wird 1998 zunächst in den USA und ein Jahr später auch in Europa ein Anti-TNF- α -Antikörper zugelassen, der spezifisch an TNF- α bindet und es effektiv neutralisiert. Infliximab wird in der Regel intravenös in einer Dosis von 5 mg pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht.

Erste Studien bei Patienten, die refraktär auf Steroide oder Immunsuppressiva sind, scheinen sehr erfolgsversprechend. Eine einmalige Gabe von 5 mg Infliximab pro Kilogramm Körpergewicht führte nach 4 Wochen bei 81% der Patienten zu einer Verbesserung und 33% der Patienten kamen in Remission verglichen mit 17% bzw. 4% bei Placebo ¹³².

Eine der größten Studien bislang mit 573 Patienten ist die ACCENT I Studie von Hanner et al. Ihr Ziel bestand darin, placebokontrolliert die Effektivität von wiederholten Infusionen Infliximab bei Patienten zu untersuchen, die auf eine einzelne Infusion ansprechen. Ergebnis der Studie ist, dass 58% der Patienten auf eine initiale Dosis von 5 mg Infliximab pro Kilogramm Körpergewicht ansprechen. Werden diese Patienten durch wiederholte Infusionen gleicher Dosis in Woche 2 und 6, und danach alle 8 Wochen behandelt, sind nach 7 ½ Monaten 39% der Patienten in Remission verglichen mit 21% bei Placebo ¹³³.

Inzwischen wird Infliximab nicht nur bei therapierefraktärem luminalen M. Crohn zur Remissionsinduktion eingesetzt, sondern es wird auch in der Therapie von Fisteln bei Patienten verwendet, die auf die übrigen konservativen Behandlungsmethoden nicht ansprechen. Betrachtet man den Einsatz der Substanz in dieser Indikation, zeigt sich in der Arbeit von Sands et al. zum einen, dass eine Erhaltungstherapie mit Infliximab ein signifikant längeres Ansprechen bei Patienten mit perianalen oder intraabdominellen Fisteln bewirkt (40 Wochen versus 14 Wochen bei Placebo) und zum anderen, dass nach einem Jahr 36% der Patienten komplett frei von sezernierenden Fisteln sind verglichen mit 19% der Kontrollgruppe ¹³⁴. Bereits einige Jahre vorher konnten Present et al. die Bedeutung von Infliximab in der Fisteltherapie belegen, indem er in einer prospektiv randomisierten Studie demonstrierte, dass nach einer dreimaligen Gabe von Infliximab ein vollständiger Fistelverschluss bei 55% der Patienten erreicht werden konnte verglichen mit 13% in der Kontrollgruppe ¹³⁵. Auch hier wurde nicht explizit zwischen den perianalen und intestinalen Fisteln unterschieden, wobei die meisten Patienten in der Studie perianale Fisteln aufwiesen.

Da es sich bei Infliximab um ein Medikament mit hohen Therapiekosten handelt – mit etwa 1770 € pro Monat und Patient ¹³⁶ – demgegenüber aber nach einem Jahr etwa nur

40% der Patienten in Remission kommen, ist es sowohl hinsichtlich einer möglichen besseren Patientenselektion als auch der Kosteneffektivität interessant, Faktoren zu identifizieren, welche für ein Ansprechen prädisponieren ^{133,134}. In der Arbeit von Parsi et al. wird festgestellt, dass Raucher vor allem bei entzündlicher Erkrankung signifikant schlechter auf eine Therapie mit Infliximab ansprechen verglichen mit Nichtrauchern. Weiter wird betont, dass eine begleitende Therapie mit Immunsuppressiva, wie Azathioprin oder Methotrexat, ein Ansprechen auf den Anti-TNF- α -Antikörper begünstigt. Die zuletzt genannte Beobachtung gilt allerdings nicht für fistulierenden Crohn ¹³⁷. In einem Artikel von Lichtenstein et al. zeigt sich als weiterer negativer prädiktiver Parameter das Vorhandensein intestinaler Stenosen. Während 94% der Patienten, die keinen stenosierenden Verlauf zeigen auf Infliximab ansprechen, sprechen nur 47% der Patienten mit intestinaler Stenose an ¹³⁸.

Neben dem Problem, dass Infliximab nur bei einem Teil der Patienten wirksam ist, stellen die potentiellen Langzeiteffekte eine Schwierigkeit dar. Bisher gibt es keine kontrollierten Studiendaten, die eine Therapie mit Infliximab über mehrere Jahre erfassen. Allerdings existieren Einzelberichte von beginnender Multiples Sklerose, medikamentös induziertem Lupus und einem erhöhten Risiko für maligne Erkrankungen, insbesondere Lymphome. Die häufigsten ernsthaften Nebenwirkungen sind jedoch Infektionen mit Sepsis und Pneumonie, was in einer Studie der Mayo Klinik zu 4 Todesfällen führte ¹³⁹. Allgemein ist eine Therapie mit Infliximab mit einem erhöhten Risiko für Infektionen vergesellschaftet, vor allem mit Infektionen des oberen Respirationstraktes. In der Studie von Sands et al. hatte ein Drittel der Patienten nach einem Jahr eine Infektion, die eine antibiotische Therapie erforderte ¹³⁴. Das Infektionsrisiko steigt zudem bei einer Kombination von Anti-TNF- α -Antikörper mit Immunsuppressiva und insbesondere bei Triple-Kombination mit Steroiden.

1.7.6 Adalimumab

2007 wird in den USA und Europa mit Adalimumab ein weiterer (vollständig humaner) Antikörper gegen TNF- α zur Therapie von Patienten mit hochgradig aktivem M. Crohn zugelassen, die auf eine Behandlung mit Glukokortikoid bzw. Immunsuppressivum nicht (ausreichend) ansprechen. Dieser humane Antikörper gegen TNF- α wird bereits seit 2002 für die Therapie der rheumatoiden Arthritis eingesetzt ¹⁴⁰.

Adalimumab stellt insbesondere für Crohn-Patienten, die auf eine Therapie mit Infliximab nicht ansprechen oder dieses nicht vertragen eine weitere Therapieoption dar. In der Regel wird es in einer Induktionsdosis von 80 mg in Woche 0 und 40 mg als Erhaltungsdosis jede 2. Woche subkutan gegeben, so dass es von den Patienten auch selbst verabreicht werden kann ^{140,141}.

Auch Adalimumab scheint in der Therapie von M. Crohn erfolgsversprechend. Wie mehrere klinische Studien zeigen konnten, sprechen in der genannten Dosierung initial etwa 60% der Patienten auf die Therapie an (definiert als CDAI-Abfall um 70 Punkte) und etwa 46% der Patienten waren nach 56 Wochen noch in Remission ^{142,143}. Es gelang jedoch nicht – wie bei Infliximab – Faktoren zu identifizieren, die für ein Ansprechen prädisponieren. Colombel et al. konnten aber zeigen, dass Patienten, die in der

Anamnese bereits mit Infliximab behandelt wurden, eine geringere Wahrscheinlichkeit hatten, auf Adalimumab anzusprechen verglichen mit Anti-TNF- α -Naiven (31% vs. 42%)¹⁴⁴.

Das Nebenwirkungsprofil ist dem von Infliximab sehr ähnlich: Häufig kommt es zu Reaktionen an der Einstichstelle (24%), bei ca. 2% treten opportunistische Infektionen (v.a. *Candida albicans*) auf, sehr selten kommt es zu schweren Infektionen oder Sepsis¹⁴⁴. Der Hersteller berichtet in der Fachinformation des Medikaments über ein möglicherweise gehäuftes Auftreten einer sehr seltenen und aggressiven Variante von Non-Hodgkin-Lymphomen. Jedoch ist auch bei Adalimumab die Nachsorgezeit zu kurz, um Aussagen über Langzeiteffekte treffen zu können.

In den meisten Studien über die Anwendung der Anti-TNF- α -Antikörper werden Patienten eingeschlossen, die einen bestimmten CDAI-Index aufweisen. Eine Stratifizierung nach Krankheitslokalisation und Befallsmuster (nicht stenosierend/nicht perforierend vs. stenosierend vs. perforierend) findet nicht statt. Diese Unterteilung sollte allerdings in den Studien berücksichtigt werden, um die Effizienz der neuen Medikamente bei Patienten mit z. B. Stenosen im Jejunum gegenüber Patienten mit z. B. perianalen Fisteln und Proktitis oder mit diffusem Befall des Kolons vergleichen zu können.

1.8 Operationsmethoden

1.8.1 Intestinale Resektionen

1.8.1.1 Grundsätze der Chirurgie bei Morbus Crohn

Trotz medikamentöser Therapie müssen sich bis zu 90% der betroffenen Patienten im Laufe ihres Lebens ein- oder mehrmals einer Operation unterziehen. M. Crohn befällt potentiell den gesamten Gastrointestinaltrakt und ist durch chirurgische Operationsmethoden nicht heilbar⁸⁴. Dieses Wissen und die Tatsache, dass es sich bei M. Crohn um eine Krankheit mit hoher Rezidivhäufigkeit handelt, haben dazu beigetragen, dass sich Operationsverfahren im Sinne einer „minimalen Chirurgie“ als Mittel der Wahl bei M. Crohn etablierten¹⁴⁵. Dies bedeutet, dass im Gegensatz zur Karzinomchirurgie eine sparsame Resektion beschränkt auf den makroskopisch erkrankten Darmabschnitt durchzuführen ist. Während in den Anfängen der Crohn-Chirurgie proximal und distal des betroffenen Segments jeweils bis zu 30 cm „gesunder“ Darm reseziert wurde und damit das Öffnen die problematische Situation eines Kurzdarmsyndroms auftrat, hat sich später gezeigt, dass es keine Vorteile hat, Sicherheitsabstände einzuhalten, die größer als 1-2 cm sind¹⁰. Fazio et al. verdeutlichten anhand einer prospektiven Studie, in der sie 131 Patienten mit Ileozökalresektion randomisiert in 2 Gruppen mit proximalem Sicherheitsabstand von 2 cm vs. 12 cm verglichen, dass es nach 5 Jahren keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Rezidivrate gab, gleichgültig wie groß der Resektionsrand gewählt wurde¹⁴⁶. Davon abgeleitet ergibt sich als Basisprinzip der modernen Crohn-Chirurgie: „Reseziere so viel wie nötig, aber so wenig wie möglich!“¹⁴⁷ Somit sind intraoperative Schnellschnittuntersuchungen der Resektionsränder unnötig,

da ein mikroskopischer Befall keine prognostische Bedeutung hat ¹⁴⁶. Im Gegensatz zu den Grundsätzen der Chirurgie des kolorektalen Karzinoms ist neben der radikalen Resektion auch die Lymphadenektomie in keinem Fall angezeigt. Die Präparation der versorgenden Mesenterialgefäße ist darmwandnah durchzuführen ¹⁴⁸. Der Grundsatz der Resektion von möglichst kurzen Darmsegmenten bleibt heute noch für die Patienten mit Dünndarmbefall in Kraft. Für die Patienten mit Crohn-Colitis werden zwei Strategien – die segmentale (also kurzstreckige) Resektion gegen die (Prokto)Kolektomie – im Moment konkurrierend zueinander untersucht (s.u.).

Allgemein kann nach einer Resektion eine Anastomose in End-zu-End, Seit-zu-Seit, End-zu-Seit oder Seit-zu-End Technik angelegt werden. Sie kann entweder handgenäht oder maschinell mit einem Klammernahtgerät (Stapler) durchgeführt werden. Die Frage, ob die Konfiguration der Anastomose die Rezidivrate bei M. Crohn beeinflusst, ist Gegenstand langjähriger Diskussion ². Bei einem Vergleich der End-zu-End und Seit-zu-Seit Technik nach Ileozökalresektion ergibt sich in der Studie von Scott et al. kein wesentlicher Unterschied in der Rezidivrate ¹⁴⁹. Auch Cameron et al. finden bei einem Vergleich von End-zu-End und End-zu-Seit Anastomose mit Rezidivraten von 23% und 31% nach 4 Jahren keinen wesentlichen Unterschied ¹⁵⁰. Bezüglich der Frage, ob Staplertechnik oder konventionelle Handnaht angewendet werden soll, wird in der Studie von Ikeuchi et al. nach einer mittleren Beobachtungszeit von 7 Jahren eine signifikant niedrigere Rezidivrate in der gestapelten Gruppe (18,9%) verglichen mit der handgenähten Anastomose (37,8%) beobachtet. In dieser randomisierten Studie mit 63 Patienten werden sowohl Dünndarm-, Dickdarm- als auch ileokolische Anastomososen betrachtet ¹⁵¹. Obwohl die Studie die Staplertechnik favorisiert, ist die Frage der optimalen Anastomososenform und -technik noch nicht abschließend geklärt. Es fehlen weitere fundierte Daten, die Vor- oder Nachteile der jeweiligen Form und Technik belegen, so dass es bis jetzt keine Empfehlung für ein bestimmtes Verfahren gibt ¹⁵².

Einigkeit besteht jedoch darüber, dass die bis ca. 1960 angewendeten Bypassverfahren heute ein obsoletes Verfahren in der Crohn-Chirurgie darstellen. Bei der Anastomosierung soll eine Blindsackbildung unbedingt verhindert werden ^{2,114}. Gründe hierfür sind zum einen die Gefahr im ausgeschalteten Darmsegment die Entstehung eines Karzinoms zu übersehen, zum anderen spricht die Entwicklung von Abszessen und Fisteln ausgehend vom belassenen entzündeten Darmabschnitt dagegen ¹⁵³.

Die Anlage perkutaner Drainagen bei intraabdominellen Abszessen bringt die Gefahr der Bildung enterokutaner Fisteln entlang des Drainagekanals mit sich und sollte deshalb bei M. Crohn nicht als definitive Behandlung eingesetzt werden ⁸⁴. Präoperativ kann dagegen eine interventionelle Drainage eingelegt werden, um die septische Situation unter Kontrolle zu bringen, bevor sich der Patient einem elektiven Eingriff mit Resektion des betroffenen Darmsegments unterzieht ¹⁴⁷. Wie in einer Studie von Jawhari et al. deutlich wird, gelingt es allerdings nur bei wenigen ausgewählten Patienten mit intraabdominellen Abszessen bei M. Crohn eine perkutane Drainage einzulegen, die den Abszess drainiert, da die Abszesse oft entweder zu klein sind oder an nicht zugänglichen Lokalisationen liegen ¹⁵⁴.

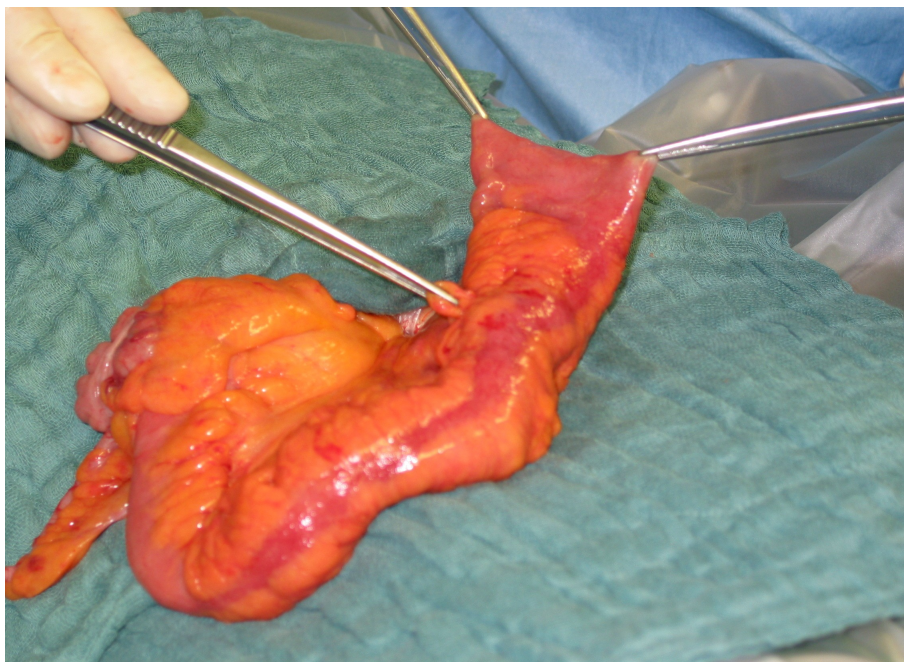
1.8.1.2 Typische Verfahren

Typische Verfahren der intestinalen Resektionen bei M. Crohn sind:

- Resektionen des terminalen Ileums
- Segmentresektionen des Dünndarms und Kolons
- subtotale bzw. totale Kolektomie
- Proktokolektomie mit bzw. ohne Anlage eines ileoanal Pouches
- abdominoperineale Rektumexstirpation

Dabei stellen Resektionen des terminalen Ileums die häufigste intestinale Resektion bei M. Crohn dar (Abbildung 4). Diese Tatsache ist wohl darauf zurückzuführen, dass zum einen, wie oben dargestellt, die meisten Patienten einen ileokolischen Befall aufweisen, zum anderen haben Patienten nach einer ileokolischen Resektion zusätzlich die höchste Wahrscheinlichkeit, stenosierende oder perforierende Komplikationen sowie ein Rezidiv an der anastomosierten Stelle zu entwickeln. Die chirurgischen Rezidivraten nach ileokolischer Resektion liegen zwischen 50% und 53% nach 15-20 Jahren, während die für Segmentresektionen des Dünndarms und Kolons im Mittel deutlich niedriger sind mit 33-44% bzw. 18-45% ^{148,155,156}. Farmer et al. zeigen in einer Studie mit 500 Patienten, dass perforierende Entzündungen, d.h. intraabdominelle Fisteln oder Abszesse mit 44% die Hauptindikation für Resektionen des terminalen Ileums darstellen. An zweiter und dritter Stelle stehen stenosierende Entzündungen und perianaler Befall mit 35% bzw. 12%. Betrachtet man dagegen die Indikationen für Resektionen des Dünndarms oder des Kolons, zeigt sich ein deutlicher Unterschied in der Verteilung: Hauptindikation für Dünndarmresektionen stellt mit 55% die stenosierende Entzündung dar, gefolgt von perforierender Entzündung mit 32%. Hauptindikation für Resektionen des Kolons stellt das Versagen der medikamentösen Therapie mit 26% dar, gefolgt von perforierender Entzündung mit 23%, toxischem Megakolon mit 20% und perianalem Befall mit 19% ¹⁵⁷. Grundsätzlich gibt es bei einem Crohnbefall des Kolons abhängig von Länge und Verteilungsmuster des Befalls drei mögliche Resektionsverfahren, die im Folgenden näher betrachtet werden. Dazu gehören die Segmentresektion des Kolons, die subtotale Kolektomie und die Proktokolektomie.

Abbildung 4: Typisches Präparat nach Ileozökalresektion wegen Stenose im terminalen Ileum.



Die klassische Indikation für eine Segmentresektion stellt ein lokalisierter, kurzstreckiger Befall des Kolons dar. Dabei wird lediglich das betroffene Darmsegment entfernt und anschließend die Kontinuität durch Anastomose wiederhergestellt. Liegt dagegen ein diffuser Befall des gesamten Kolonrahmens vor, ist eher die Indikation zur subtotalen oder totalen Kolektomie gegeben. Vorausgesetzt das Rektum ist nicht von einer Entzündung betroffen und es liegt nur ein minimaler oder idealerweise kein perianaler Befall vor, kann eine ileorektale oder ileosigmoidale Anastomose angelegt werden. Vorteil der Segmentresektion jedoch ist – bedingt durch das geringere Resektionsausmaß – eine bessere postoperative Funktion und eine höhere Lebensqualität, so dass vor allem ältere Patienten und Patienten mit ausgedehnten Resektionen des Dünndarms in der Vorgeschichte davon profitieren ¹⁵⁸. Vergleicht man jedoch Segmentresektion und Kolektomie hinsichtlich ihrer Rezidivrate, findet sich sowohl in der Metaanalyse von Tekkis et al. als auch in der prospektiven Studie von Fichera et al. eine höhere Rate chirurgischer Rezidive in der Patientengruppe, die sich einer Segmentresektion unterzogen haben. Bei Fichera et al. ist der Unterschied statistisch signifikant (38,8% vs. 22,9% mit $p=0,017$). Zudem wird in beiden Studien eine statistisch signifikant kürzere Zeit bis zum Rezidiv bei Patienten mit Segmentresektion angegeben. So kommt es bei segmentresezierten Patienten durchschnittlich 4,4 Jahre früher zu einem chirurgischen Rezidiv als bei Patienten nach Kolektomie. Mehrere Studien konnten zeigen, dass sich hinsichtlich der Notwendigkeit eines Ileostomas kein statistisch signifikanter Unterschied ergibt. So sind auch bei Prabhakar et al. etwa 86% der Patienten beider Gruppen nach 14 Jahren Follow up stomafrei ¹⁵⁹⁻¹⁶¹.

Nicht alle Patienten sind für die Anlage einer ileorektalen Anastomose nach Kolektomie geeignet. Ein ausgedehnter perianaler Befall, ein Befall des Rektums, ein insuffizienter

Analosphinkter sowie eine gleichzeitig bestehende Dünndarmerkrankung beeinflussen das Outcome negativ, so dass bei diesen Patienten eine ileorektale Anastomose anzulegen nicht empfohlen wird. Trotz sorgfältiger Auswahl der Patienten ist die chirurgische Rezidivrate und damit die später notwendige Proktektomie und Anlage eines definitiven Ileostomas hoch ^{158,162,163}. In einer der größten Studien mit 131 Patienten von Longo et al. haben 61% der Patienten nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 9,5 Jahren eine funktionierende ileorektale Anastomose. Dies bedeutet jedoch, dass bei fast 40% der Patienten nach 10 Jahren eine Ileostomaanlage erforderlich ist, wobei die Rate mit bis zu 60% in anderen Studien noch wesentlich höher liegt ^{158,162,163}. Dennoch hat die Kolektomie mit Anlage einer ileorektalen Anastomose einen wichtigen Stellenwert im chirurgischen Management von Crohn-Patienten, da die Anlage eines permanenten Stomas bei den meist jungen Patienten verhindert oder zumindest einige Jahre hinausgezögert werden kann ¹⁶⁴.

Eine Entfernung des gesamten Kolons inklusive des Rektums, die so genannte Proktokolektomie mit Anlage eines Ileostomas ist indiziert bei Patienten mit ausgedehntem Kolon- und Rektumbefall, die aber aufgrund der oben genannten Kriterien – besonders bei ausgeprägtem perianalen Befall – nicht für die Anlage einer ileorektalen Anastomose geeignet sind. So findet sich in einer der größten Studien von Yamamoto et al. bei 86% der Patienten, bei denen die Indikation zur Proktokolektomie gestellt wurde, eine ausgeprägte perianale oder rektale Crohn-Manifestation ¹⁶⁵.

Häufige Komplikation der Proktokolektomie ist eine verzögerte Heilung der ileoanal Anastomose. In der Literatur existieren Zahlen, wonach zwischen 28% und 35% der Patienten nach Proktokolektomie eine verzögerte Anastomosensenheilung haben ¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Ein weiteres Problem stellt die Entwicklung eines Rezidivs im belassenen Ileum bzw. im Stomabereich dar. Yamamoto et al. geben eine 10- und 15-Jahres kumulative chirurgische Rezidivrate von 17% bzw. 25% an. Andere Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen mit chirurgischen Rezidivraten zwischen 15% und 25% ^{158,163,165,168}. Dabei tritt das Rezidiv in 77-90% der Fälle innerhalb der letzten 25 cm des Ileostomas auf. In der multivariaten Analyse konnten Yamamoto et al. zeigen, dass männliches Geschlecht und junges Alter (≤ 30 Jahre) bei Operation zwei Risikofaktoren sind, die mit einer hohen Rezidivrate verbunden sind. Dennoch ist die chirurgische Rezidivrate nach Proktokolektomie deutlich geringer als nach Anlage einer ileorektalen Anastomose (22,9% vs. 9,3%, $p=0,017$). Ferner benötigen Patienten nach Proktokolektomie ein Jahr postoperativ signifikant seltener crohnbezogene medikamentöse Therapie als nach Kolektomie oder Segmentresektion ($p=0,003$ bzw. $p=0,0003$). So fordern Fichera et al. eine aggressivere Vorgehensweise besonders bei Patienten mit diffusem und rektalem M. Crohn, indem die Indikation zur Proktokolektomie früher gestellt werden soll ¹⁶⁰.

Interessant ist an dieser Stelle das Ergebnis einer schwedischen Studie, die das chirurgische Management eines Kolonbefalls in den Zeiträumen von 1977-1990 mit dem von 1991-1997 verglich. Übereinstimmend mit dem sich entwickelnden Prinzip der minimalen Chirurgie fällt ein deutlicher Rückgang der Proktokolektomie und Kolektomie von

69% auf 10% als Erstmaßnahme auf, während die Segmentresektion von 31% auf 90% steigt ¹⁶⁹.

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit der Frage, ob Crohn-Patienten, bei denen die Indikation zur Proktokolektomie gestellt wird, für die Anlage eines ileoanal Pouches geeignet sind. Bereits 1978 wird dieses Verfahren erstmals bei Patienten mit Colitis ulcerosa eingesetzt und gilt heute als eine Methode der Wahl im chirurgischen Management von Colitis ulcerosa und familiärer adenomatöser Polyposis ^{170,171}. Bei Patienten mit M. Crohn wird diese Operationsmethode jedoch kontrovers diskutiert. Allgemein werden Crohn-Patienten wegen der deutlich höheren Wahrscheinlichkeit eines Pouchverlustes nach Operationen nicht als Kandidaten für die Anlage eines ileoanal Pouches betrachtet, da die Gefahr einer Pouchexzision groß ist ¹⁷¹. Einige Patienten werden in der Annahme einer Colitis ulcerosa mit einem ileoanal Pouch versorgt, postoperativ wird jedoch entweder im Resektionspräparat oder durch die Entwicklung crohntypischer Komplikationen M. Crohn diagnostiziert. Bei diesen Patienten berichten mehrere kleinere Studien mit 10 bis 40 Patienten Pouchexzisionsraten zwischen 30% und 45% ¹⁷²⁻¹⁷⁵. Studien mit größeren Patientenzahlen, wie die retrospektive Arbeit von Fazio et al. oder die Metaanalyse von Reese et al. ermitteln Pouchexzisionsraten von 25-35% bei Crohn-Patienten, während die Pouchexzisionsrate bei Colitis ulcerosa Patienten lediglich bei 1,8-4,8% liegt ^{176,177}. Diese deutlich schlechteren Langzeitergebnisse von Crohn-Patienten haben dazu beigetragen, dass M. Crohn von vielen Autoren als Kontraindikation für die Anlage eines ileoanal Pouches gesehen wird ¹⁷²⁻¹⁷⁵. Relativiert wird diese Betrachtung durch die Ergebnisse der Arbeitsgruppen um Panis et al. und Regimbeau et al. Beide berichten Komplikations- und Pouchexzisionsraten, die mit denen von Colitis ulcerosa Patienten vergleichbar sind. So liegen bei Panis et al. die kumulativen 1-, 3- und 5-Jahres Raten der Pouchexzision bei 3%, 3% und 10% und Regimbeau et al. berichten eine Komplikationsrate von 35% und eine Pouchexzisionsrate von 10% nach einem mittleren Follow up von 10 Jahren. Allerdings handelt es sich in beiden Studien um eine hochselektierte Patientengruppe, da jeweils lediglich die Patienten mit Crohn-Colitis eingeschlossen werden, die in der Vorgeschichte weder einen Hinweis auf einen perianalen Befall noch einen Dünndarmbefall haben. Beide Autoren kommen letztendlich zu dem Schluss, dass Patienten, die diese Kriterien erfüllen, für die Anlage eines ileoanal Pouches geeignet sind. Die funktionellen Langzeitergebnisse seien bei diesen ausgewählten Patienten sehr gut und mit denen von Colitis ulcerosa Patienten vergleichbar. Dennoch sollen sie über das Risiko des Pouchverlustes aufgeklärt werden ^{178,179}. Besondere Aufmerksamkeit ist schließlich noch der Aussage von Philips zu widmen, der betont, dass man die Ergebnisse der Pouchchirurgie bei M. Crohn und Colitis ulcerosa ebenso wenig wie Äpfel und Orangen miteinander vergleichen kann, da es sich um zwei unterschiedliche Krankheiten handelt. Vielmehr soll der ileoanale Pouch als Alternative zu anderen restaurativen Vorgehen wie z. B. der Anlage einer ileorektalen Anastomose betrachtet werden. Unter diesem Gesichtspunkt scheinen die Ergebnisse der Pouchchirurgie nicht wesentlich schlechter zu sein als nach Anlage einer ileorektalen Anastomose, bei der – wie oben dargestellt – Misserfolgsraten

zwischen 40% und 60% berichtet werden und die als restaurative Methode bei M. Crohn akzeptiert ist ^{158,163,180,181}.

Zusammenfassend muss man festhalten, dass bei Patienten mit einer Crohn-Colitis im Gegensatz zu Dünndarm-Crohn häufig zwischen segmentalen und langstreckigen Resektionen entschieden werden muss. Dabei ist eine Entscheidung pro Segmentresektion mit einem höheren chirurgischen Rezidivrisiko assoziiert, während eine Entscheidung pro (Prokto)Kolektomie mit höherer Wahrscheinlichkeit der Stomaanlage verbunden ist.

1.8.2 Strikturoplastik

Unter dem Gesichtspunkt der „minimalen Chirurgie“ und Darmerhaltung wird 1982 in Oxford von Lee und Papaioannou die Strikturoplastik in die Crohn-Chirurgie eingeführt. Dieses Verfahren wurde schon wenige Jahre vorher erfolgreich in Indien bei Tuberkulosepatienten mit Darmstenosen eingesetzt ^{182,183}. Das Prinzip besteht in einer Längsinzision des stenosierten Darmabschnittes und anschließender Quervernähung. Dabei wird der betroffene Darmabschnitt also nicht entfernt, sondern die Stenose mittels Quervernähung wieder eröffnet und so die Darmlänge beibehalten ¹⁸⁴. Obwohl die kurzstreckige Stenose des Dünndarms die klassische Indikation für eine Strikturoplastik darstellt, wird dieses Verfahren auch erfolgreich bei Stenosen im Kolon, Duodenum oder nach ileozökalen Anastomosenrezidiven eingesetzt ^{185,186}. Besonders profitieren Patienten mit zahlreichen oder ausgedehnten vorausgehenden Resektionen von dem Erhalt der Darmlänge, bei denen so das Risiko für ein Kurzdarmsyndrom vermindert werden kann. Abhängig von der Länge der Stenose werden verschiedene Techniken der Strikturoplastik angewendet. Für Stenosen < 10 cm wird die Heineke-Mikulicz Technik eingesetzt, Stenosen mit einer Länge zwischen 10 cm und 20 cm werden mittels der Methode nach Finney operiert (Abbildung 5, 6). Mit einer neueren Technik, der Seit-zu-Seit isoperistaltischen Strikturoplastik, die 1996 von Michelassi et al. eingeführt wurde, sollen auch längere oder viele kurz aufeinander folgende Strikturen versorgt werden können ^{187,188}.

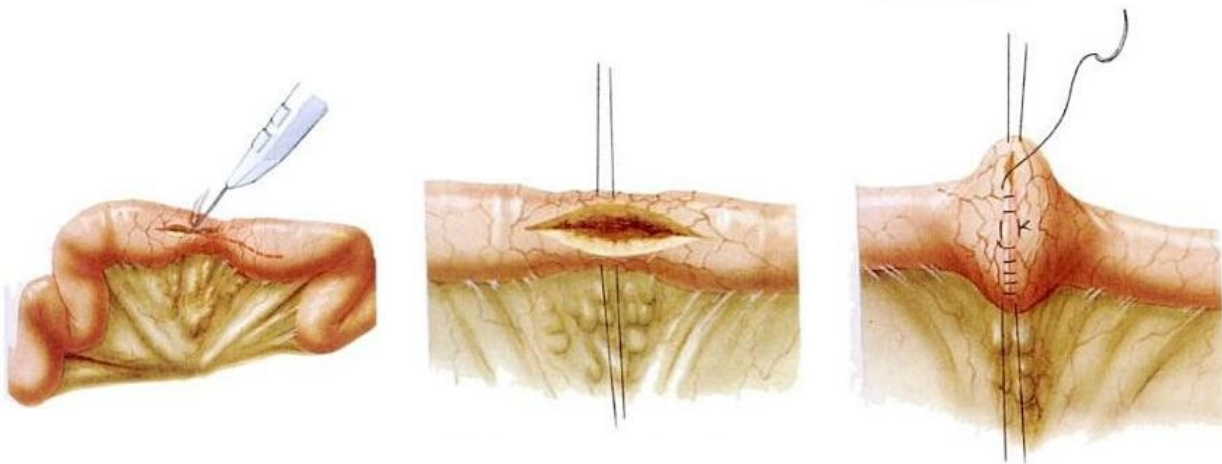
Trotz der Bedenken über die Anastomosierung von erkranktem Darm, werden niedrige Komplikationsraten nach Strikturoplastik beobachtet. Eine der größten Studien der Cleveland Clinic sowie eine große Metaanalyse geben Komplikationsraten von 18% bzw. 13% an ^{187,189}. In der erst genannten Studie haben ältere Patienten (≥ 70 Jahre) und Patienten mit präoperativem Gewichtsverlust (≥ 12,5 kg) ein statistisch signifikant höheres Risiko, Komplikationen zu entwickeln verglichen mit jüngeren (≤ 20 Jahre) und Patienten ohne bzw. mit geringem Gewichtsverlust (41% vs. 12% bzw. 30% vs. 15%). Neben der Komplikationsrate sei auch die Rate chirurgischer Rezidive nach Strikturoplastik mit der von intestinalen Resektionen vergleichbar. In den größten Studien werden chirurgische Rezidivraten von 22-25% bzw. 34% nach 5 bzw. 7,5 Jahren berichtet ¹⁸⁹⁻¹⁹¹. Junges Alter zum Zeitpunkt der Operation wird bei verschiedenen Autoren als Hauptrisikofaktor für ein Rezidiv angegeben ^{189,192,193}. Als Kontraindikationen für Strikturoplastik gelten akute Entzündung, Perforation, Abszesse und zu langstreckige Stenosen. Bei eini-

gen Autoren findet man die Hypalbuminämie als Ausdruck eines schlechten Ernährungszustandes als weitere Kontraindikation ^{185,189}.

Allgemein gilt die Strikturoplastik als sichere und effektive Methode, deren Ergebnisse mit denen intestinaler Resektionen gut vergleichbar sind ¹⁹¹. Allerdings liegen Fallberichte vor, die eine Karzinombildung in den durch Strikturoplastik versorgten Darmsegmenten beschreiben. Insgesamt ist die Inzidenz von Dünndarmkarzinomen jedoch sehr niedrig und eine Überwachung besonders im Dünndarm kaum durchführbar. So bleibt lediglich die Empfehlung, bei Patienten, die in der Vorgeschichte mit einer Strikturoplastik versorgt wurden, an die Entwicklung eines Karzinoms zu denken, vor allem dann, wenn nach längerer Remission erneut Symptome auftreten ¹⁹⁴⁻¹⁹⁶.

Abbildung 5: Strikturoplastik

a. nach Heineke-Mikulicz.



b. nach Finney.

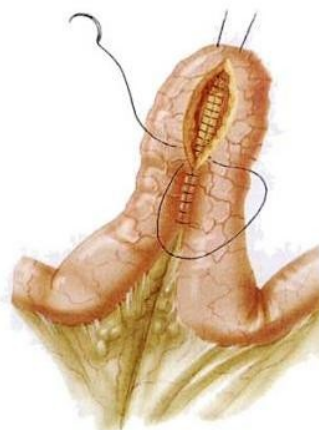
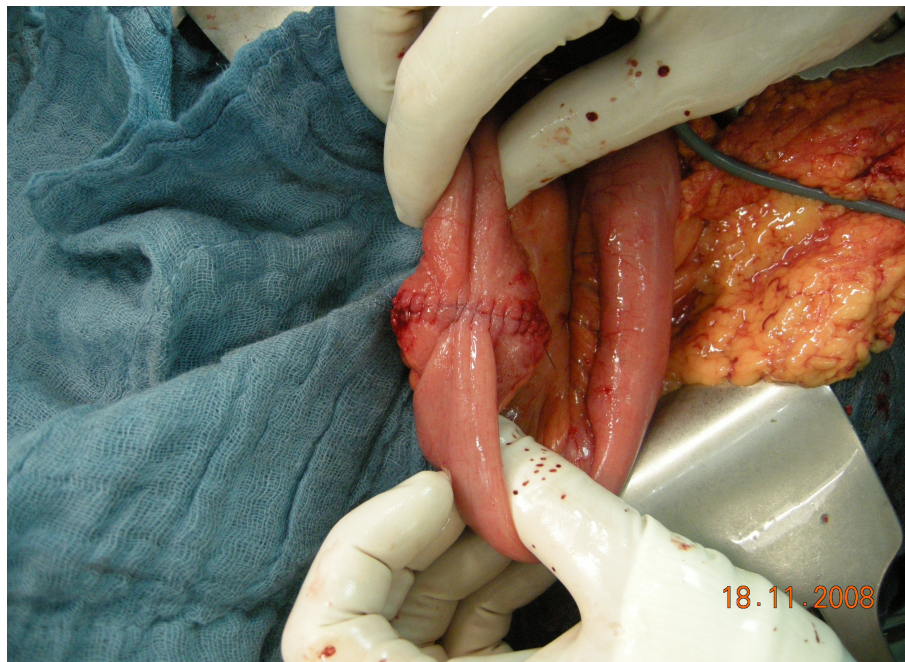


Abbildung 6: Ansicht nach einer Strikturoplastik im Bereich des Ileums.



1.8.3 Resektion mit sog. Hartmannsituation

Diese auch als Diskontinuitätsresektion bezeichnete Resektion wurde 1924 erstmals von Hartmann beschrieben. Dabei handelt es sich um einen Blindverschluss des distalen Darmabschnittes (meist Rektum) – so genannter Hartmannstumpf – bei gleichzeitiger Anlage eines endständigen Ileostomas. Diese Situation kann bei Patienten nach Kolektomie eintreten, bei denen keine ileorektale Anastomose durchgeführt werden kann. Im Intervall besteht die Möglichkeit die Darmkontinuität wiederherzustellen, indem das Ileostoma zurückverlagert und der Hartmannstumpf wieder angeschlossen wird. Einsatzgebiete der Operation sind Patienten mit fulminanter Colitis, Patienten mit schwerer Proktitis und perianaler Erkrankung, die eine Proktokolektomie ablehnen in der Hoffnung eines späteren Wiederanschlusses sowie Patienten mit unsicherer Diagnose des M. Crohn und Patienten mit chronischer Colitis, bei denen eine primäre Anastomosierung zu risikoreich ist ¹⁹⁷.

Es gibt wenige Studien, die sich mit den Ergebnissen von Resektionen mit Hartmannsituation bei M. Crohn beschäftigen. Eine der größten und aktuellsten Studien ist die Studie von Yamamoto et al. In dieser und einer früheren Studie findet man Komplikationsraten zwischen 20% und 28% nach Resektionen mit Hartmannsituation ^{197,198}. Als Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen identifizierten Yamamoto et al. präoperative Steroideinnahme und das Vorliegen einer perforierenden Entzündung. In dieser Studie wird lediglich bei 7% der Patienten nach Kolektomie zu einem späteren Zeitpunkt ein Hartmannwiederanschluss durchgeführt, während Harling et al. eine Wiederanschlussrate von 30% berichten. Jedoch haben nur 19% dieser Patienten eine funktionierende Anastomose ¹⁹⁸. Bei einem Teil der Patienten kann aufgrund fortbeste-

hender Proktitis im distalen Stumpf und dem Risiko der malignen Entartung eine Proktektomie zu einem späteren Zeitpunkt notwendig werden. Die 5- und 10- Jahres kumulativen Proktektomieraten werden mit 46% bzw. 57% angegeben ¹⁹⁷. Wenige Patienten entwickeln nach Kolektomie mit Hartmannsituation ein Rezidiv im Dünndarm, bevorzugt innerhalb der letzten 25 cm des endständigen Ileostomas. Nach 5 bzw. 10 Jahren findet man kumulative Reoperationsraten von 13% bzw. 20% ¹⁹⁷. Dabei identifizieren Lock et al. einen Befall des terminalen Ileums zum Zeitpunkt der Kolektomie als Risikofaktor ¹⁹⁹. Insgesamt wird die Resektion mit Hartmannsituation als sicheres und effektives Verfahren beschrieben, jedoch gelingt nur bei wenigen Patienten die Wiederherstellung der Darmkontinuität und ein großer Teil muss sich nachfolgend einer Proktektomie unterziehen ¹⁹⁷.

1.8.4 Laparoskopische Chirurgie

Die laparoskopische Chirurgie hat sich in den letzten Jahren zunehmend auch in der operativen Behandlung des M. Crohn etabliert. Besonders die Ileozökalresektion, aber auch Stomaanlagen, Segmentresektionen des Dün- und Dickdarms, Proktokolektomien und Wiederanschlussoperationen eines Hartmannstumpfes zählen zu den häufigsten Indikationen ¹⁶⁴. Eine Vielzahl von Studien haben sich in den vergangenen Jahren damit befasst, Unterschiede zwischen dem laparoskopischen und konventionellen Verfahren zu finden. Mögliche Vorteile des minimalinvasiven Vorgehens werden aufgrund des geringeren Zugangstraumas in einer schnelleren Rekonvaleszenz, kürzeren Liegezeit, weniger postoperativen Schmerzen, weniger Adhäsionen sowie einem besseren kosmetischen Ergebnis gegenüber der Laparotomie gesehen (Abbildung 7) ²⁰⁰⁻²⁰². Gleichzeitig belegen die größten Studien mit Patientengruppen bis 115 Patienten, dass die Komplikationsraten nach laparoskopischen Operationen nicht höher als nach Laparotomie sind und akzeptable Werte zwischen 7% und 19% annehmen ²⁰³⁻²⁰⁶. Ferner zeigt sich in der Studie von Lowney et al. kein statistisch signifikanter Unterschied im Langzeitoutcome mit chirurgischen Rezidivraten von 9,5% nach laparoskopischer Ileozökalresektion und einem im Durchschnitt etwas höheren Wert von 24% nach konventioneller offener Ileozökalresektion ²⁰⁶.

Kann eine laparoskopisch begonnene Operation nicht wie geplant laparoskopisch beendet werden, sondern muss sie offen fortgesetzt werden, spricht man von Konversion ¹⁵⁵. In der Literatur finden sich Konversionsraten von 0-40%, mit einem Durchschnittswert von 12% ^{200,202-218}. Als Hauptgründe für Konversion werden Konglomerattumor bzw. intraabdomineller Abszess ^{204,207,209,212,217}, intraabdominelle Fisteln ^{210,214} (sprich, Vorliegen einer perforierenden Entzündung), Adhäsionen ^{203,205,214,215,218} und Verdacht auf ein Karzinom ²¹¹ genannt.

Uneinigkeit besteht darüber, welche Faktoren die Konversionsrate beeinflussen. Erste Studien berichten eine hohe Konversionsrate bei Patienten mit großem Konglomerattumor, intraabdominellen Fisteln sowie bei Patienten mit Rezidiv und folgern daraus, dass Patienten mit diesen Kriterien weniger geeignete Kandidaten für ein laparoskopisches Verfahren darstellen ²⁰⁹. Demgegenüber mehrten sich jedoch in letzter Zeit die Ergebnis-

se von Studien, die deutlich machen, dass Patienten mit kompliziertem Crohn und Patienten mit Rezidiv keine statistisch signifikant höheren Konversionsraten haben als Patienten mit unkompliziertem Crohn. Eine wichtige Rolle spielt dabei sowohl die Erfahrung des Chirurgen als auch das präoperative Management (total parenterale Ernährung, präoperative Abszessdrainage etc.) dieser Risikopatienten. So werden Abszesse, Fisteln, Konglomerattumore und vorhergehende Operationen in der Mehrzahl der Studien nicht mehr als Kontraindikationen für eine Laparoskopie gesehen ^{203,204,214,215}.

Einigkeit besteht auch darin, dass akute und lebensbedrohende Ereignisse wie Sepsis, Peritonitis und Ileus, Kontraindikationen für ein laparoskopisches Vorgehen darstellen

155

Abbildung 7: Kosmetisches Ergebnis nach laparoskopischer Ileozökalresektion.



2. Patienten und Methoden

Die Daten wurden aus den Patientenakten, durch direkten telefonischen Kontakt mit den Patienten und deren Hausärzten, sowie Gastroenterologen erfasst. Alle Operationen wegen M. Crohn, d.h. Resektionen, Stomaanlagen, perianale Fisteloperationen und Stomarückverlagerungen wurden erfasst. Andere Operationen, die nicht crohnspezifisch waren (z. B. Bridenileus, Narbenhernien etc.) wurden nicht erfasst. Eine gemeinsame Datenbank für 665 Eingriffe bei 379 Patienten wurde erstellt. In dieser Datenbank konnten 331 intestinale Resektionen identifiziert werden. Diese Operationen wurden zum Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Aus der Studie wurden ausgeschlossen:

- Revisionseingriffe wegen postoperativer Komplikationen
- abdominoperineale Rektumexstirpationen wegen perianaler Fisteln
- isolierte Strikturoplastiken

Die Variable „**präoperative Symptombdauer**“ wurde als Zeit von der Entwicklung eines therapierefraktären Schubes bis zu der Operation berechnet.

Die Einnahme bestimmter Medikamente (Steroide, Immunsuppressiva etc.) wurde dann als gegeben erfasst, wenn diese auch noch während der letzten Woche vor der Operation genommen wurden und nicht, wenn diese vorher abgesetzt wurden.

Die Einteilung des Krankheitsphänotyps („*clinical behaviour*“) wurde entsprechend der Montreal-Klassifikation in nicht stenosierende/nicht perforierende Entzündung, stenosierende Entzündung und perforierende Entzündung vorgenommen. Vorliegen einer perianalen Fistelung wurde wie in der Montreal-Klassifikation (im Gegensatz zur Wiener-Klassifikation) nicht als perforierende Entzündung gewertet, sondern außer Acht gelassen. Im Falle eines gleichzeitigen Vorliegens von Stenose und Perforation wurde der „schwerere“ Phänotyp, also die Perforation als Präsentationsform erfasst. Eine perforierende Entzündung wurde entsprechend der Montreal-Klassifikation dann als vorliegend dokumentiert, wenn sich ein Patient mit einer enteralen Fistel, einem Konglomerattumor oder einem Abszess präsentierte.

Die anatomische Lokalisation wurde wie folgt klassifiziert: terminale Ileitis (L1 und L3 in der Montreal-Klassifikation), Crohn-Colitis und Dünndarm-Crohn (proximal zu terminaler Ileitis). Die **Crohn-Colitis** (L2 in der Montreal-Klassifikation) wurde nur dann als solche benannt, wenn eine von dem Ileum unabhängige, eigenständige, eindeutig in den endoskopischen, radiologischen und intraoperativen Befunden dokumentierte, segmentale oder diffuse Dickdarmentzündung vorlag. Sollte ein Kolonsegment bei Patienten mit perforierender Entzündung in einen Konglomerattumor miteinbezogen sein, ohne dass der Dickdarm selbst makroskopisch befallen war, so wurde dies nicht als Crohn-Colitis bezeichnet, da es sich hier um eine sekundäre Veränderung handelte. Auch bei Patien-

ten mit perianalen Fisteln wurde die entzündliche Veränderung im Analkanal nicht als Crohn-Proktitis (also auch nicht als Crohn-Colitis) bezeichnet, da diese lediglich eine sekundäre perifistuläre Entzündung darstellt. Bei Patienten mit terminaler Ileitis speziell bei perforierender, und endoskopisch nachweisbarer Entzündung in den Kolonanteilen (meist Zökum) unmittelbar am ileokolischen Übergang, wurde ebenfalls eine „eigenständige Crohn-Colitis“ als solche nicht erfasst, da es sich auch hier um eine sekundäre Entzündung der unmittelbar einer Perforation anliegenden Bereiche handelt.

Bei Patienten, die wegen Crohn-Colitis behandelt wurden, wurde ein Vorliegen einer gleichzeitigen **terminalen Ileitis** nur dann als gegeben dokumentiert, wenn die Ileitis eine klinische Relevanz besaß, d.h., wenn diese wegen Stenose, Perforation oder starker makroskopischer Entzündung in die Resektionen miteinbezogen werden musste. Alleinige Erwähnung einer „Schleimhautentzündung“ im Rahmen einer Endoskopie oder „Darmwandverdickung“ im Rahmen einer radiologischen Untersuchung reichte nicht, um das Vorliegen einer terminalen Ileitis zu dokumentieren. Diese strikten Kriterien für die Variablen Crohn-Colitis und Ileitis wurden verfolgt, um eine hohe Sicherheit an Reproduzierbarkeit auch in einer retrospektiven Analyse zu erreichen. Somit wurden die meist unspezifischen Biopsieergebnisse nicht in Betracht gezogen, sondern vor allem eindeutig dokumentierte intraoperative makroskopische Befunde als Leitfaden für die Entscheidung genommen.

Das Vorliegen eines Dünndarm-Crohn proximal des terminalen Ileums (weiter einfach **„Dünndarm-Crohn“**, entsprechend L4 in der Montreal-Klassifikation) wurde dann als solches dokumentiert, wenn intraoperativ ein eindeutiger segmentaler Dünndarmbefall proximal der Läsionen im terminalen Ileum erwähnt wurde. Erneut, sollten proximale Dünndarmschlingen lediglich in den Konglomerattumor bei perforierender Ileitis miteinbezogen sein, so wurde dies nicht als „Dünndarm-Crohn“ betrachtet, da es sich hier um sekundäre Veränderungen handelt.

Bezüglich der anatomischen Lokalisation flossen also folgende drei Gruppen nach der Montreal-Klassifikation ein:

- a) **L1/L3** mit oder ohne L4: bezeichnet als **„terminale Ileitis“**,
- b) **L2** mit oder ohne L1 und L4: bezeichnet als **„Crohn-Colitis“** und
- c) isoliert **L4**: bezeichnet als **„Dünndarm-Crohn“**.

Bei der Auswertung der postoperativen Komplikationen wurde hauptsächlich auf die Erfassung der so genannten „**intraabdominellen septischen Komplikationen**“ geachtet (s. auch Alves et al. ²¹⁹). Diese Variable beinhaltet Komplikationen, die spezifisch für die intestinalen Resektionen bei M. Crohn sind und die sowohl eine kurzfristige, als auch eine langfristige Relevanz haben:

- Anastomoseninsuffizienzen
- abdominelle und enterokutane Fisteln
- intraabdominelle Abszesse
- Leckagen der blind abgesetzten Darmstümpfe (sog. „Hartmannstümpfe“)
- Leckagen im Bereich der Übernähung der sekundären Fistelöffnungen (z. B. Sigmaübernähung bei ileosigmoidaler Fistel)
- iatrogene Darmverletzung

Andere (unspezifische) Komplikationen, wie Pneumonie, Nachblutungen, Wundinfektionen etc. werden in dieser Variable nicht erfasst. Diese werden rein deskriptiv in der Arbeit erwähnt.

Folgende Endpunkte wurden in die Bewertung der Langzeitergebnisse eingeschlossen:

- **Tod und die Todesursache** (als Folge des M. Crohn, der postoperativen Komplikationen, der Crohn assoziierten Malignitäten und anderer Ursachen)
- **chirurgisches Rezidiv**: Notwendigkeit einer erneuten Darmresektion wegen M. Crohn. Auch wenn ein Patient den gleichen Befund wie die Operationsindikation entwickelt hatte (z. B. enterokutane oder enterovesikale Fistel), wurde dies nur im Falle einer erneuten Resektion als chirurgisches Rezidiv betrachtet. Ein klinisches Rezidiv (Wiederauftreten der Symptome) oder ein endoskopisches Rezidiv (endoskopischer Nachweis der Inflammation im Anastomosenbereich) wurde nicht erfasst.
- sog. „**optimales chirurgisches Ergebnis**“: Diese Variable wurde berechnet, um die Langzeitergebnisse bei Patienten mit postoperativen Komplikationen objektiver und vollständiger zu erfassen als es im Falle eines „chirurgischen Rezidivs“ allein der Fall ist. Die Rationale für die Erstellung dieser Variable war die Tatsache, dass ein alleiniges Nicht-Auftreten eines „chirurgischen Rezidivs“ noch nicht von einer endgültig erfolgreichen operativen Therapie spricht. Ein „optimales chirurgisches Ergebnis“ wurde dann als erreicht bezeichnet, wenn der Patient zu einem bestimmten Zeitpunkt nach der Operation:
 - keiner erneuten Resektion unterzogen wurde,
 - in dem gemessenen Zeitraum nicht aufgrund des M. Crohn verstorben war,
 - keine enterokutane oder enterovesikale Fisteln entwickelt hatte,
 - kein Stomaträger war.

In der Auswertung der Langzeitergebnisse bei Patienten, die postoperative Komplikationen durchgemacht hatten, wurde das „optimale chirurgische Ergebnis“ zum Zeitpunkt 1 und 2 Jahre nach der Operation kalkuliert.

Statistik

Für die Berechnung der perioperativen Risikofaktoren wurden die kontinuierlichen Variablen entsprechend deren medianem Wert dichotomisiert.

Für die univariate Analyse kategorischer Variablen wurde ein exakter Test nach Fischer verwendet. Die Variablen, die in der univariaten Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Therapieergebnis hatten, wurden in eine multivariate logistische Regressionsanalyse eingeschlossen. Eine schrittweise rückwärtige Elimination wurde durchgeführt. Für den Vergleich der kontinuierlichen Variablen, die einer nicht-normalen Verteilung unterworfen waren, wurde der Mann-Whitney Test verwendet. Für die Überlebensstatistik wurde die Methode von Kaplan und Meier verwendet. Für die univariate Analyse einzelner Risikofaktoren wurde ein log-rank Test eingesetzt. Für die multivariate Analyse der Prognosefaktoren wurden die statistisch signifikanten Einflussfaktoren aus der univariaten Analyse in die Cox Regressionsanalyse eingeschlossen.

3. Fragestellung

3.1 Analyse der Kurz- und Langzeitergebnisse nach intestinalen Resektionen bei Morbus Crohn-Patienten

3.2 Analyse der Risikofaktoren für die Entwicklung postoperativer Komplikationen

3.3 Vergleich einzelner Behandlungsmöglichkeiten bei Patienten, die postoperative Komplikationen erleiden

3.4 Einfluss einzelner Faktoren auf die Rezidivrate

3.5 Bedeutung der laparoskopischen Chirurgie

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv und durchgeführte intestinale Resektionen

4.1.1 Patientenkollektiv, Demographie und Zahl der Resektionen

Das untersuchte Kollektiv umfasste 282 Patienten, die sich insgesamt 331 intestinalen Resektionen im Verlauf der Studie unterzogen.

Die durchgeführten Eingriffe zeigten folgende Verteilung: 243 Patienten mussten sich einer Resektion unterziehen, bei 30 Patienten erfolgten 2 Resektionen; bei 8 Patienten erfolgten 3 Resektionen und ein weiterer Patient musste sich 4 Resektionen unterziehen. 288 der 331 Resektionen waren elektive Eingriffe, während es sich in 43 Fällen (13%) um eine notfallmäßig durchgeführte Operation handelte.

Unter den 282 M. Crohn-Patienten befanden sich 151 Frauen (54%) und 131 Männer (46%). Das Durchschnittsalter der Patienten zum Operationszeitpunkt lag bei $35,6 \pm 11,6$ Jahren mit einer Altersspannweite von 14 bis 75 Jahren. Die mittlere Erkrankungsdauer seit Beginn der Erstsymptomatik von M. Crohn bis zur aktuellen Operation betrug 9,96 Jahre mit einem Minimum von 0,02 Jahren und einem Maximum von 37,5 Jahren. Die mittlere präoperative Symptombdauer, die zur aktuellen Operation führte, lag bei $8,4 \pm 10,2$ Monate (median 5 Monate; Spannweite 1 Tag – 65 Monate).

4.1.2 Anamnestische Daten

4.1.2.1 Erstmanifestation der Erkrankung

Die anatomischen Lokalisationen der befallenen Darmabschnitte waren:

- Crohn-Colitis: 77 Patienten (27%)
- terminale Ileitis: 217 Patienten (77%)
- Dünndarmbefall proximal des terminalen Ileums: 12 Patienten (4%)

Bei mehreren Patienten war mehr als eine anatomische Lokalisation betroffen:

- Crohn-Colitis + terminale Ileitis: 22 Patienten (29%)
- terminale Ileitis + Dünndarmbefall proximal des terminalen Ileums: 1 Patient

Bei 16 der 282 Patienten (5,7%) wurde primär eine Colitis ulcerosa diagnostiziert und die Diagnose im weiteren Verlauf zu M. Crohn gewechselt.

4.1.2.2 Voroperationen

In 127 von 331 Fällen (38%) waren die Patienten bereits voroperiert, d.h. es wurden bereits früher intestinale Resektionen durchgeführt. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der ersten Resektion lag bei 30,8 Jahren mit einer Spannweite von 12 bis 75 Jahren. Die

zeitliche Verteilung der intestinalen Voroperationen war folgendermaßen: Bei 27 Patienten lag die letzte Operation weniger als 2 Jahre vor der jetzigen zurück, 37 Patienten hatten 2-5 Jahre vor der jetzigen Operation und bei 60 Patienten lag die letzte Operation mehr als 5 Jahre zurück. In 3 Fällen war der Zeitpunkt der letzten Resektion nicht bekannt.

4.1.2.3 Extraintestinale Manifestationen und perianaler Befall

Das Vorkommen extraintestinaler Manifestationen des M. Crohn im untersuchten Krankengut stellte sich wie folgt dar: Insgesamt wiesen 37 Patienten (11%) während einer ihrer Vorstellungen extraintestinale Manifestationen auf. Dabei gab es Patienten, die verschiedene extraintestinale Manifestationen im Verlauf entwickelten. 10 Patienten (3,5%) litten an einer Beteiligung der Augen, 16 Patienten (5,7%) gaben Arthritisbeschwerden an und 21 Patienten (7,4 %) beklagten eine Beteiligung der Haut im Sinne eines Pyoderma gangraenosum oder Erythema nodosum.

Verglich man die Patientengruppe mit extraintestinalen Manifestationen mit der Gruppe ohne extraintestinale Manifestationen, ergaben sich folgende statistisch signifikanten Unterschiede: Der Anteil der Frauen war in der Gruppe mit extraintestinalen Manifestationen statistisch signifikant größer (70% vs. 50%, $p < 0,05$). Dies galt allerdings nur für Augen- und Hautmanifestationen. Patienten mit extraintestinalen Manifestationen hatten deutlich häufiger einen koloanalen Befall als Operationsindikation (32% vs. 19%, $p < 0,05$). Ferner wurden sie präoperativ wesentlich öfter mit immunsuppressiver Therapie (Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat) behandelt (43% vs. 16%, $p < 0,05$). Ein statistisch signifikanter Unterschied im Bezug auf die präoperative Einnahme von Steroiden ergab sich lediglich für Patienten mit Hautmanifestationen. Patienten mit extraintestinaler Manifestation hatten signifikant häufiger ein perforierendes Befallsmuster (76% vs. 58%). Dies verlor jedoch seine statistische Signifikanz, wenn Augen-, Gelenk- und Hautbefall getrennt betrachtet wurden. Auch enterokutane Fisteln fand man statistisch signifikant häufiger bei Patienten mit extraintestinalen Manifestationen (30% vs. 10%, $p < 0,05$).

43 Patienten (15% aller Patienten) wiesen neben dem intestinalen Befall eine gleichzeitige perianale Fistelung auf. Bei 18 der 43 Patienten wurde zugleich mit der intestinalen Resektion ein perianaler Eingriff durchgeführt.

4.1.2.4 Body-Mass-Index (BMI) und präoperative Gewichtsdynamik

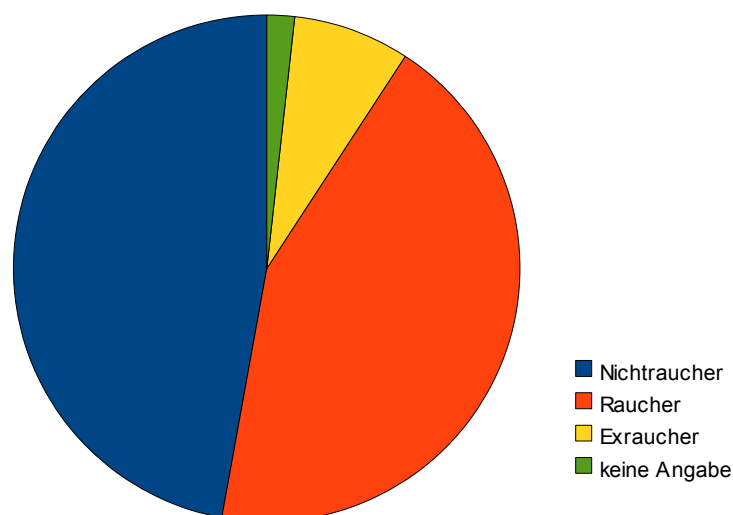
Zum Zeitpunkt der Operation lag der mittlere BMI aller Patienten bei $21 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$. Der höchste BMI war 47 kg/m^2 , das Minimum betrug 12 kg/m^2 . Bei 131 Patienten (40%) lag der BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$ zum Zeitpunkt der Operation. Ein Gewichtsverlust in den letzten 6 Monate vor der Operation konnte insgesamt in 124 Fällen beobachtet werden, dabei hatten 62 Patienten mehr als 5% ihres Gewichtes verloren, jedoch wiesen 30 der letztgenannten dann immer noch einen normalen BMI (d.h. $> 20 \text{ kg/m}^2$) auf. Bei 61 Patienten ließ sich keine Information über die präoperative Gewichtsdynamik ermitteln.

Betrachtet man lediglich die Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation bereits Träger eines Stomas waren, so stellte sich heraus, dass diese einen höheren präoperativen BMI-Wert (24,7 kg/m² vs. 21,5 kg/m², p=0,032) aufwiesen.

4.1.2.5 Rauchen

In Abbildung 8 lassen sich die Rauchergewohnheiten der untersuchten Patienten ablesen. Unter ihnen befanden sich 133 Nichtraucher (48,4%), 123 Raucher (44%) und 21 Exraucher. Bei 5 Patienten (7,6%) konnte das Raucherverhalten nicht ermittelt werden. Frauen waren mit 60% statistisch signifikant häufiger als Männer (40%) aktive Raucherinnen zum Zeitpunkt der Operation (p=0,045). Auch nahmen die aktiven Raucher häufiger Steroide ein (67% vs. 57%, p=0,05). Die Raucher waren signifikant häufiger zu irgendeinem Zeitpunkt im Laufe der Erkrankung Stomaträger gewesen (34% vs. 22%, p=0,018). Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern bezüglich des Krankheitsphänotyps (d.h. perforierend oder nicht perforierend).

Abbildung 8: Raucherverhalten bei Patienten mit Morbus Crohn.



4.1.2.6 Appendektomie als Voroperation

Ausgenommen von den oben genannten Voroperationen waren Patienten, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit Beginn der Symptomatik von M. Crohn appendektomiert wurden. Bei 36 der 282 Patienten (13%) wurde als erster Eingriff nach Beginn der Symptomatik eine Appendektomie durchgeführt. Das durchschnittliche Alter zu diesem Zeitpunkt lag bei 22,7 Jahren (median: 21 Jahre). Damit waren die Patienten, bei denen die Appendektomie als Erstoperation durchgeführt wurde, signifikant jünger zum Zeitpunkt der Erstsymptomatik als die Nichtappendektomierten: 22,7 vs. 33 Jahre (p<0,001). Lediglich 5 der 36 Patienten waren älter als 30 Jahre. Der älteste Patient war 36 Jahre. Bei 22 Patienten war die Appendektomie bis zur jetzigen Operation die einzige Voroperation. Insgesamt präsentierten sich 17 dieser 22 Patienten (77%) mit perforierender

Entzündung. Von diesen litten 5 Patienten (23%) zum Zeitpunkt der jetzigen Operation an einer enterokutanen Fistel.

4.1.2.7 Familienanamnese

37 der 282 Patienten (13%) hatten eine positive Familienanamnese hinsichtlich chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.

4.1.2.8 Medikamentöse Vorbehandlung

198 Patienten (70%) standen zum Zeitpunkt der Operation unter einer Therapie mit systemischen Steroiden. Dabei nahmen 75 der 198 Patienten (27%) 30 mg Prednisolon oder mehr ein. 45 Patienten (16%) erhielten vor der Operation topische Steroide (Budesonid). 71 Patienten (25%) standen unter immunsuppressiver Therapie und erhielten Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat. 4 Patienten (1,4%) erhielten in den letzten 8 Wochen präoperativ Infliximab.

Insgesamt war der Anteil der Patienten, die präoperativ topische Steroide oder Immunsuppressiva erhielten signifikant höher, wenn die Operation zwischen 2000 und 2005 durchgeführt wurde verglichen mit Patienten, die sich einer Operation zwischen 1992 und 1999 unterzogen (jeweils 19% vs. 9%, $p=0,01$ und 29% vs. 15%, $p=0,004$). Ebenso war der Anteil der Patienten mit Budesonid oder Immunsuppressiva statistisch signifikant höher in der Patientengruppe mit präoperativer Symptombdauer von > 5 Monaten verglichen mit Patienten mit kürzerer Symptombdauer (jeweils 19% vs. 8%, $p=0,007$ und 27% vs. 15%, $p=0,01$). Zwischen 2000 und 2005 erhielten 51% der Patienten mit lang dauernden Symptomen (> 5 Monate) entweder Budesonid (25%), Immunsuppressiva (36%) oder Infliximab (3%).

65 Patienten (29%) nahmen präoperativ mehr als ein Medikament ein. Auch hier konnte der oben genannte Trend beobachtet werden: zwischen 2000 und 2005 nahmen signifikant mehr Patienten multiple Medikamente ein (26% vs. 15%, $p=0,012$). Auch Patienten mit längerer präoperativer Symptombdauer nahmen häufiger multiple Medikamente ein (26% vs. 14%, $p=0,016$). Unter den Patienten, die ab 2000 operiert wurden, nahmen 36% der Patienten mit längerer präoperativer Symptombdauer mehr als ein Crohn-Medikament ein.

4.1.3 Daten zur operativen Phase

4.1.3.1 Operationsindikation nach Lokalisation und Krankheitsphänotyp

Betrachtet man nun die Operationsindikation nach dem Krankheitsphänotyp ergaben sich folgende Ergebnisse: In 35% der Fälle lag als Operationsindikation ein stenosierender Befall des M. Crohn vor ($n=115$), während es sich bei 61% der Operationen um einen perforierenden Erkrankungstyp ($n=200$) handelte. In den restlichen 4% ($n=13$)

stellte ein nicht stenosierender/nicht perforierender Befall die Operationsindikation dar. In 3 Fällen war der Phänotyp der Erkrankung nicht eruierbar.

In 77% der Fälle lag als Operationsindikation eine terminale Ileitis vor. Bei lediglich 4% der Operationen war ein alleiniger Befall des proximalen Dünndarms (Dünndarm-Crohn) die Indikation. In 27% der Fälle war eine Crohn-Colitis die Operationsindikation. So wurde also in der Mehrzahl der Operationen die Indikation aufgrund eines Befalls des terminalen Ileums gestellt. Diese Patienten zeigten statistisch signifikant häufiger ein perforierendes Entzündungsmuster verglichen mit Patienten, bei denen das terminale Ileum von einem Befall ausgespart war (70% vs. 40%, $p = 0,00002$). Dieser Unterschied war noch deutlicher, wenn Patienten mit terminaler Ileitis mit den Patienten mit Crohn-Colitis ohne gleichzeitige Ileitis verglichen wurden (70% vs. 15%, $p=0,00013$). Patienten mit Crohn-Colitis (67% vs. 48%, $p=0,002$) und mit Dünndarm-Crohn (64% vs. 13%, $p=0,0001$) hatten signifikant häufiger eine nicht perforierende Entzündung als Patienten mit terminaler Ileitis. Tabelle 5 gibt einen detaillierten Überblick über die Verteilung der anatomischen Lokalisation und des Krankheitsphänotyps.

Tabelle 5: Krankheitsphänotyp nach anatomischer Lokalisation.

Anatomische Lokalisation	Anzahl	Prozentzahl
L2+L1/L3/L4: Crohn-Colitis	98	
• nicht stenosierend/nicht perforierend	10	10
• stenosierend	42	43
• perforierend	46	47
L1/L3+L4: Ileitis	217	
• nicht stenosierend/nicht perforierend	3	1
• stenosierend	62	29
• perforierend	152	70
L4: Dünndarm-Crohn	12	
• nicht stenosierend/nicht perforierend	0	0
• stenosierend	11	92
• perforierend	1	8

Bei Patienten, die wegen perforierender Ileitis operiert wurden ($n=152$) fanden sich folgende Krankheitsmanifestationen (Mehrfachnennung möglich):

- Abszess: 69 (45%)
- enterokutane Fistel: 27 (18%)
- enterovesikale Fistel: 8 (5%)
- enterovaginale Fistel: 1 (0,7%)
- Konglomerattumor allein ohne andere Manifestationen: 61 (40%)
- freie Perforation mit Peritonitis: 5 (3%)

Bei Patienten mit perforierender Crohn-Colitis (n=46) fanden sich folgende Manifestationen (Mehrfachnennung möglich):

- Abszess: 24 (52%)
- enterokutane Fistel: 12 (26%)
- enterovesikale Fistel: 1 (2%)
- enterovaginale Fistel: 0
- Konglomerattumor allein ohne andere Manifestation: 16 (35%)
- freie Perforation mit Peritonitis: 0

4.1.3.2 Durchgeführte operative Eingriffe

Durchgeführte operative Maßnahmen sind in Tabelle 6 gelistet.

Tabelle 6: Durchgeführte operative Maßnahmen (Mehrfachnennung möglich).

Durchgeführte Maßnahmen	Anzahl der Patienten
Resektionen mit ileokolischer Anastomose	243
- Kolektomie mit ileorektaler Anastomose	11
- Proktokolektomie mit ilealem Pouch	1
Resektionen mit kolokolischer Anastomose	59
- Vordere Rektumresektion	5
Resektionen mit Anastomose im Dünndarm	65
Resektionen ohne Anastomose	14
- Kolektomie	6
- Ileozökalresektion	5
- Resektion eines Kolonsegments	3
Resektionen mit Anastomose und Stomaanlage	25
- Ileostomarückverlagerung	19
- Ileostoma distal der Anastomose im Dünndarm	1
- Kolostoma distal der ileokolischen (4) oder kolokolischen Anastomose (1)	5
gleichzeitige Strikturoplastik*	16
laparoskopische Resektion	33
- von diesen konvertiert	30%

* in 11 der 16 Eingriffe wurde mehr als eine Strikturoplastik angelegt. Dabei betrug die maximal angelegte Zahl an Strikturoplastiken pro Eingriff 5.

4.1.3.3 Anastomosentechnik und -konfiguration, Resektionen nach Anastomoselokalisation

Intestinale Resektionen waren in 317 Fällen von einer Anastomose gefolgt: in 267 Fällen wurde eine Anastomose angelegt, in 43 Fällen 2 Anastomosen, in 6 Fällen 3 Anastomosen und in einem Fall vier Anastomosen. Die Anzahl der angelegten Anastomosen korrelierte signifikant mit dem Vorliegen einer perforierenden Entzündung ($p=0,0002$). Auch hatten Patienten mit terminaler Ileitis signifikant häufiger mehr als eine Anastomose (18% vs. 7%, $p=0,037$). In 14 Fällen wurde keine Anastomose angelegt. Bei diesen handelte es sich in allen Fällen um eine Diskontinuitätsresektion (d.h. Anlage eines Ileo-

stomas bei gleichzeitigem blind verschlossenen Kolon- bzw. Rektumstumpf). Die Zahl der angelegten Anastomosen war statistisch unabhängig von der Tatsache, ob ein Patient intestinal voroperiert war oder nicht.

Alle Anastomosen bis auf die kolorektalen Anastomosen im oberen Rektum wurden handgenäht. Bei den letzteren wurde ein Zirkularstapler verwendet. Keine der ileokolischen und der Dünndarmanastomosen wurde mit Stapler durchgeführt. Die Mehrzahl der Anastomosen des Dünndarms sowie die der kolokolischen Anastomosen wurde in End-zu-End Technik handgenäht. In den Jahren von 1992 bis 1999 wurden alle ileokolischen Anastomosen End-zu-End angelegt. Zwischen 2000 und 2005 wurde hauptsächlich eine Seit-zu-Seit Technik verwendet: Eine Seit-zu-Seit Anastomose wurde in 61% aller Fälle, eine End-zu-End Anastomose in 31% der Fälle und eine End-zu-Seit Anastomose in 8% der Fälle (n=13) angelegt. Die verschiedenen Anastomosentypen und ihre Lokalisationen wurden in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Durchgeführte Anastomosentypen und ihre Lokalisation.

Anastomosentyp	Dünndarm	ileokolisch	kolokolisch
End-zu-End	48	148	53
Seit-zu-Seit	16	83	6
End-zu-Seit	1	12	0
Summe	65	243	59

4.1.3.4 Anlage eines Stomas

Ein Stoma (Ileostoma oder Kolostoma) mit oder ohne gleichzeitige Anastomose wurde insgesamt bei 39 Patienten (12% aller Operationen) angelegt.

Allgemein war ein gleichzeitiger perianaler Befall von M. Crohn signifikant häufiger mit der Anlage eines Stomas assoziiert (16/48, 33% vs. 24/282, 9%, $p=0,00002$). Auch bei Patienten, die sich rezidivierender intestinaler Resektionen unterzogen hatten, konnte eine statistisch signifikante höhere Wahrscheinlichkeit, ein Stoma zu erhalten, beobachtet werden (23/128, 18% vs. 16/202, 8%, $p=0,008$). Außerdem wurde bei Patienten mit Crohn-Colitis signifikant häufiger die Operation mit einer Stomaanlage beendet (30% vs. 5%, $p<0,00001$).

Das Risiko irgendwann im Laufe der Erkrankung ein Stoma zu bekommen (vorübergehend oder endgültig) betrug 1, 3, 5, 10 und 20 Jahre nach Beginn der Erkrankung 2%, 4%, 6%, 13% bzw. 29%. Folgende Faktoren waren mit einem höheren Risiko, im Laufe der Erkrankung Stomaträger zu werden, assoziiert: perianaler Befall ($p=0,007$), Vorliegen autoimmuner Nebenerkrankungen (z. B. M. Bechterew, $p=0,028$), Crohn-Colitis ($p<0,00001$), Gelenkmanifestation ($p=0,016$), Vorliegen einer nicht perforierenden/nicht stenosierenden Indikation ($p=0,019$). In der multivariaten Analyse blieb lediglich die Crohn-Colitis statistisch signifikant mit der Notwendigkeit einer Stomaanlage im Laufe der Erkrankung assoziiert ($p<0,00001$).

4.1.3.5 Resektatlänge

Die durchschnittliche Resektatlänge betrug 27 cm mit einem Minimum von 5 cm und einem Maximum von 124 cm. Allgemein war die Länge des resezierten Darmes signifikant länger, wenn es sich um eine notfallmäßig durchgeführte Operation handelte (37 cm vs. 26 cm, $p=0,04$).

4.2 Postoperative Morbidität

Die durchschnittliche postoperative Liegedauer betrug 14 Tage (Spannbreite 5-74 Tage), 38 Patienten (11,5%) verbrachten mindestens einen Tag auf der Intensivstation. Insgesamt erlitten 62 der 331 Patienten postoperativ Komplikationen. Dies entspricht einer Morbidität von 19%. Nach 46 der 331 Operationen (14%) traten intraabdominelle septische Komplikationen (IASC) auf. Bei den restlichen 16 der 331 Patienten (5,1%) handelte es sich um Nicht-IASC Komplikationen.

Vier der 46 Patienten mit IASC verstarben postoperativ. Damit lag die Mortalität bei 1,2%. (Tabelle 8).

Tabelle 8: Postoperativ verstorbene Patienten.

Patient; Geschlecht; Erst-diagnose; anatomische Lokalisation	Zeitpunkt der Resektionen	Durchgeführte Resektionen	Komplikationen	Zeitpunkt des Todes (Tage post-operativ)	Alter zum Zeitpunkt des Todes
N. R.; w; 02/1986; Ileitis (Fall 220/1 – 3)	12/1991	Dünndarmresektion und Duodenum-übernähung	keine	14	43
	09/1994	Dünndarmresektion und Duodenum-übernähung	keine		
	12/1996	Dünndarmresektion (2x)	Anastomoseninsuffizienz, danach persistierende enterokutane Fistel bis 10/2000		
	10/2000	ileokolische Resektion, Übernähung des Kolon transversum	Sepsis, sonographisch Verdacht auf Abszess mit 7cm Durchmesser		
Z.E.; w; 07/1985; Colitis (Fall 259/1)	Voroperationen ab 9/1987	Insgesamt 7 Voroperationen: Dünndarm-/ileokolische/Kolonresektion, Bauchdeckenabszessspaltung, enterokutane Fistel	Persistierende enterokutane und enterovaginale Fistel bis 8/2002	90	56
	8/2002	ileokolische Resektion	Anastomoseninsuffizienz		
K. W.; m; 07/1984; Ileitis (Fall 81/1)	Voroperationen ab 07/1984	3 Voroperationen: Dünndarmresektion, Dünndarmfistelexzision (2x) und Bauchdeckenabszessspaltung		33	63
	2/2005	Dünndarmresektion	Anastomoseninsuffizienz		
S.S.; m; 12/1994 Ileitis (Fall 330/2)	11/1995	Dünndarmresektion	keine	70	67
	2/2002	ileokolische Resektion bei akuter Perforation	Anastomoseninsuffizienz (2x)		

Unter den Komplikationen, die nicht unter IASC fielen, fanden sich 10 Wundinfektionen; 2 tiefe Beinvenenthrombosen, 1 Vena jugularis interna Thrombose, 1 epileptischer Anfall, 1 Trokarhernie, 1 paralytischer Ileus, 1 Fieber unklarer Genese, 1 Pneumothorax (Tabelle 9). Das Auftreten einer Wundinfektion war ein starker Indikator für das Auftreten einer IASC – bei 19 der 46 Patienten, die eine Wundinfektion hatten, trat gleichzeitig auch eine IASC auf (41% mit IASC vs. 3,5% ohne IASC, $p < 0,0001$).

Von den 46 Patienten mit IASC kam es postoperativ bei 28 zu einer radiologisch oder operativ dokumentierten Anastomoseninsuffizienz. 23 Patienten (7%) entwickelten einen intraabdominellen Abszess, 7 eine enterokutane Fistel, bei 4 Patienten wurde eine Insuffizienz im Bereich der übernähten sekundären Fistel (Blase bei enterovesikalen Fisteln oder Kolon bei enteroenteralen Fisteln) festgestellt. Bei letztgenannten handelte es sich in einem Fall um eine Insuffizienz einer Blasendachübernähung, während man in den restlichen 3 Fällen eine Insuffizienz des distalen Stumpfes bei einer Diskontinuitätsresektion feststellen musste. Bei einem Patienten trat eine Insuffizienz einer Strikturoplastik auf (Tabelle 9).

Tabelle 9: Übersicht zu postoperativ aufgetretenen intraabdominellen septischen Komplikationen (IASC) und Nicht – IASC.

Komplikationen	Anzahl (n)	Prozent (%)
<u>IASC:</u>	46	14
Anastomoseninsuffizienz	28	8,5
intraabdomineller Abszess	23	7
enterokutane Fistel	7	2,1
Stumpffleckage	3	0,9
Insuffizienz einer übernähten Sekundärfistel	1	0,3
Insuffizienz einer Strikturoplastik	1	0,3
<u>Nicht – IASC</u>	17	5,1
Wundinfektion	10	3
Tiefe Beinvenenthrombose	2	0,6
Vena jugularis Thrombose	1	0,3
epileptischer Anfall	1	0,3
Trokarstellenhernie	1	0,3
paralytischer Ileus	1	0,3
Fieber unklarer Genese	1	0,3
Pneumothorax	1	0,3

4.3 Risikofaktoren intraabdominelle septische Komplikationen zu entwickeln

Tabelle 10 zeigt die univariate Risikoanalyse für das Auftreten postoperativer intraabdomineller septischer Komplikationen.

Tabelle 10: Univariate Risikoanalyse für das Auftreten postoperativer IASC.

Variable	Anzahl der Patienten mit IASC/ Gesamtzahl der Patienten mit der Variable (%)	p-Wert
Präoperative Variablen:		
Geschlecht		
- Männer	20/157 (13)	0.6
- Frauen	26/174 (15)	
Alter bei Operation		
- <35 Jahre	21/166 (13)	0.5
- >35 Jahre	25/165 (15)	
Dauer der präoperativen Symptome		
- < 5 Monate	11/153 (7)	0.0002
- ≥ 5 Monate	31/134 (23)	
Extraintestinale Krankheitsmanifestation*		
- ja	11/37 (30)	0.009
- nein	35/294 (12)	
Gelenkmanifestation		
- ja	7/16 (44)	0.003
- nein	39/315 (12)	
Raucherstatus		
- Nichtraucher oder Exraucher	22/177 (12)	0.4
- Raucher	24/179 (16)	
gleichzeitige perianale Erkrankung		
- ja	7/48 (15)	0.8
- nein	39/283 (14)	
> 5 % Gewichtsverlust während der letzten 6 Monate		
- ja	14/62 (23)	0.037
- nein	22/191 (12)	
BMI		
- <20 kg/m ²	17/131 (13)	0.6
- >20 kg/m ²	29/193 (15)	
Immunsuppressive Therapie		
- ja	11/71 (16)	0.8
- nein	34/251 (14)	
Budesonid Einnahme		
- ja	8/45 (18)	0.5
- nein	37/277 (13)	
Steroid Einnahme**		
- ja	31/198 (16)	0.3
- nein	14/127 (11)	

vorausgegangene intestinale Darmresektion - ja - nein	22/127 (17) 24/204 (12)	0.2
Vorliegen eines Abszesses - ja - nein	12/94 (13) 34/237 (14)	0.86
präoperative Abszessdrainage - ja - nein	2/23 (9) 10/71 (14)	0.7
enterokutane Fistel - ja - nein	7/40 (18) 39/291 (13)	0.5
perforierende Entzündung - ja - nein	29/200 (14.5) 14/128 (11)	0.4
Crohn-Colitis - ja - nein	16/98 (16) 30/233 (13)	0.5
<u>Operative Variablen:</u>		
intestinale Resektion mit Anastomose - ja - ohne Anastomose (Stoma)	44/317 (14) 2/14 (14)	1.0
Anastomosenkongfiguration - End-zu-End - Seit-zu-Seit - End-zu-Seit	26/205 (12) 13/98 (13) 5/13 (38)	0.03***
Zeitpunkt der Operation - 1992-1999 - 2000-2005	16/162 (10) 30/169 (18)	0.04
notfallmäßige Operation - ja - nein	6/43 (14) 40/288 (14)	1.0
Anzahl der Anastomososen - 0-1 - >1	35/267 (13) 9/50 (18)	0.4
gleichzeitige Strikturoplastik - ja - nein	2/16 (12) 44/315 (14)	1.0
Länge des Resektats - <50 cm - >50 cm	39/286 (14) 3/28 (11)	1.0

* - „Extraintestinale Manifestation“ war kein Risikofaktor, wenn nur Augen- und Hautmanifestationen in die Berechnung eingeschlossen wurden.

** - Steroid Einnahme war auch dann nicht mit einem Risiko für IASC assoziiert, wenn nur hohe Dosen (> 30 mg) in die Berechnung eingeschlossen wurden.

*** - statistisch signifikanter Unterschied zwischen der End-zu-Seit Anastomose und der End-zu-End Anastomose, sowie zwischen der End-zu-Seit und der Seit-zu-Seit Anastomose

Insgesamt ergaben sich 6 Variablen, die mit einem erhöhten Risiko für IASC verbunden sind: extraintestinale Manifestation (d.h. Augen-, Haut- und Gelenkmanifestationen) ($p=0,009$), Gelenkmanifestation ($p=0,003$), $> 5\%$ Gewichtsverlust während der letzten 6 Monate ($p=0,04$), Dauer der Symptome, die zur Operation führen ≥ 5 Monate ($p=0,0002$), End-zu-Seit Anastomose ($p=0,03$), Operation im Zeitraum 2000-2005 ($p=0,04$). Augen- und Hautmanifestationen hatten keinen Einfluss auf das Auftreten von IASC, weshalb statt der Variable „extraintestinale Krankheitsmanifestation“ die Variable „Gelenkmanifestation“ in die multivariate Analyse eingeschlossen wurde.

Vorliegen einer perforierenden Entzündung zeigte keinen Einfluss auf die postoperative IASC-Rate. Der Unterschied war jedoch statistisch signifikant, wenn lediglich Patienten mit terminaler Ileitis ohne Crohn-Colitis in die Kalkulation eingeschlossen wurden (14% vs. 3%, $p=0,017$).

In der multivariaten Analyse blieben Gelenkmanifestation ($p=0,02$), Dauer der präoperativen Symptome ≥ 5 Monate ($p=0,0016$) und Gewichtsverlust $> 5\%$ während der letzten 6 Monate ($p=0,047$) mit einem gehäuftem Auftreten postoperativer Komplikationen assoziiert.

Alle 4 postoperativen Todesfälle kamen bei Patienten mit präoperativ lang dauernder (5 Monate oder länger) Symptomatik vor ($p=0,04$).

4.4 Behandlung intraabdomineller septischer Komplikationen

Im Weiteren sollten nun die verschiedenen Behandlungsoptionen bei Patienten mit IASC analysiert werden. Um die statistische Aussagekraft dieser Auswertung zu erhöhen, wurden auch die Patienten eingeschlossen, die IASC nach 2005 entwickelten. Im Zeitraum 1992 bis 9/2009 entwickelten 95 Patienten IASC, von diesen Patienten hatten 87 eine Anastomose, 8 hatten eine primäre Diskontinuitätsresektion. Von den 87 Patienten mit IASC nach intestinaler Anastomose, hatten 5 Patienten Komplikationen, die nicht anastomosenbezogen waren: 1 Leckage der Blasenübernähung, 2 übersehene Sekundärfisteln im Rektum bzw. Sigma und 2 Leckagen am Hartmannstumpf (bei diesen 2 Patienten war eine Diskontinuitätsresektion der Anastomose nachgeschaltet).

Alle 82 Patienten mit anastomosenbezogenen IASC wurden entsprechend der bei ihnen angewendeten Therapie in 4 Gruppen aufgeteilt. Bei 28 Patienten wurde eine „konservative Behandlung“ unternommen (Gruppe 1). Diese umfasste die Gabe von Antibiotika, das Einlegen einer interventionellen Drainage oder eine proktoskopische Lavage bei einer Anastomoseninsuffizienz im Rektum. Die zweite Gruppe bestand aus 10 Patienten. Bei diesen wurde die insuffiziente Anastomose in einem Revisionseingriff durch Übernähung verschlossen (Gruppe 2). In der dritten Gruppe wurde bei 16 Patienten die betroffene Anastomose reseziert und neu angelegt (Gruppe 3). Die letzte Gruppe (Gruppe 4) bestand aus 28 Patienten, bei denen die betroffene Anastomose aufgelöst, der orale Darmabschnitt als Stoma ausgeleitet und der distale Darmstumpf blind verschlossen wurde (also eine Diskontinuitätsresektion). Detaillierte Informationen über diese vier Be-

handlungsgruppen und das langfristige Outcome jedes Patienten mit anastomosenbezogener IASC findet man in Tabellen 11-14. In den jeweiligen Gruppen werden die insgesamt 26 Patienten mit Crohn-Colitis und 56 Patienten mit terminaler Ileitis oder Dünndarm-Crohn getrennt voneinander aufgeführt.

Für die weitere statistische Auswertung wurden 2 Gruppen gebildet: Patienten, die mit (bestehend aus Gruppen 1-3) und ohne Anastomosenerhalt (Gruppe 4) behandelt wurden.

Konservative Behandlung intraabdomineller septischer Komplikationen (Gruppe 1)

Detaillierte Informationen über die 28 Patienten, die konservativ behandelt wurden und deren langfristiges Outcome wurden in Tabelle 11a und b zusammengefasst.

Tabelle 11: Konservative Behandlung von IASC (n=28).

a. Patienten mit terminaler Ileitis und/oder Dünndarm-Crohn (n=21)

Fall Nr.	Jahr	Resektion	Komplikation	Therapie	Outcome	OCE 1	OCE 2
46/2	5/2003	wiederholte ileo-kolische Resektion, Schutzileostoma	Abszess	AB	Reoperation nach 55 Monaten. Bis zum 76. Monat Stomaträgerin.	0	0
83/1	11/2003	Ileozökalresektion	Abszess	Multiple PD	Kein Rezidiv nach 22 Monaten.	1	kein FU
130/1	5/2004	Ileozökalresektion	Anastomoseninsuffizienz, Abszess	PD	Entlassung mit enterokutanen Fisteln, danach spontane Remission nach 62 Monaten. Persistierendes Kurzdarmsyndrom.	1	1
154/1	8/2000	Ileozökalresektion, Kolonsegmentresektion	Abszess	AB	Wiederaufnahme und perkutane Drainage bei einem Abszess 2 Wochen nach Entlassung. Danach kein Rezidiv nach 57 Monaten.	1	1
220/3*	10/2000	Ileozökalresektion, Übernähung des Kolon transversum	Abszess	AB	Tod am 14. postoperativen Tag im Alter von 43 Jahren.	0	0
248/1	2/1993	Ileozökalresektion	Abszess	AB	Kein Rezidiv nach 159 Monaten.	1	1
259/1*	8/2002	wiederholte ileo-kolische Resektion	Anastomoseninsuffizienz	AB	Tod 3 Monate postoperativ im Alter von 56 Jahren.	0	0
332/2	9/2001	Dünndarmresektion	Abszess	AB	Reoperation wegen enterokutaner Fisteln nach 5 Monaten. Keine Information danach.	0	0
315/1	5/2000	Ileozökalresektion, Sigmaübernähung	Abszess	Inzision	Entlassung mit Fisteln. Später Sigma-resektion und Ileostoma wegen Sigmafistel nach 5 Monaten. Stomarückverlagerung nach 8 Monaten, danach Remission bis Monat 31.	0	0
318/1	10/2003	Ileozökalresektion, Sigmaübernähung	enterokutane Fisteln, Abszess, Insuffizienz der Sigmaübernähung	PD	Enterokutane Fistel nach 3 Monaten, Ileozökalresektion nach 12 Monaten. Danach kein Rezidiv nach 50 Monaten.	0	0

354/1	10/1996	wiederholte ileo-kolische Resektion	Abszess, enterokutane Fistel	Reoperation, Lavage	Persistierende enterokutane Fistel nach 132 Monaten.	0	0
239/1	1/2005	wiederholte ileo-kolische Resektion	enterokutane Fistel	AB	Reoperation wegen persistierender enterokutaner Fistel nach 2 Monaten, postoperativer Tod.	0	0
376/1	10/2006	Ileozökalresektion	enterokutane Fistel	AB	Reoperation wegen enterokutaner Fistel nach 3 und 8 Monaten. Stomaanlage nach 8 Monaten. Stomarückverlagerung nach 16 Monaten.	0	0
378/1	6/2006	wiederholte ileo-kolische Resektion	Abszess	PD	Reresektion nach 4 und 6 Monaten.	0	0
378/2	10/2006	Sigmaresektion (wegen einer bei der Voroperation vermissten sekundären Fistel)	Abszess, Konglomerattumor	AB	Reresektion nach 2 Monaten, kein Rezidiv nach 31 Monaten.	0	0
382/1	12/2006	Ileozökalresektion	Abszess	PD	Reresektion nach 4 Monaten. Persistierende enterokutane Fistel nach 12 Monaten. Remission unter Adalimumabbehandlung nach 26 Monaten.	0	0
394/1	2/2006	Ileozökalresektion	Abszess an der Anastomose nach Entlassung	AB, PD	Reresektion nach 3 Monaten, kein Rezidiv nach 43 Monaten.	0	0
451/1	9/2006	wiederholte ileo-kolische Resektion	Anastomosensuffizienz	AB	Operation wegen Konglomerattumor nach 13 Monaten. Stomaanlage wegen Rektumstenose in gleicher Sitzung.	1	0
553/1	12/2006	Ileozökalresektion	Abszess	AB	Wiederholte ileokolische Resektion nach 3 Monaten.	0	0
572/1	5/2005	Ileozökalresektion	Abszess	PD	Reoperation und Schutzileostoma wegen enterokutaner Fisteln nach 2 Monaten. Stomarückverlagerung nach 9 Monaten. Kein Rezidiv nach 36 Monaten.	0	0
601/1	2/2008	Ileozökalresektion	Abszess	PD	Reresektion nach 9 Monaten wegen persistierender enterokutaner Fisteln. Kein Rezidiv nach 13 Monaten.	0	Kein FU

AB - Antibiotika, PD – Perkutane Drainage, kein FU – keine Follow up Information vorhanden oder FU kürzer als 1 Jahr, OCE – Optimales Chirurgisches Ergebnis nach 1 bzw. nach 2 Jahren

* in den ersten beiden Jahren postoperativ verstorbene Patienten

b. Patienten mit Crohn-Colitis (n=7)

Fall Nr.	Jahr	Resektion	Komplikation	Therapie	Outcome	OCE 1	OCE 2
103/2	1/1997	wiederholte ileo-kolische Resektion	enterokutane Fistel	AB	Persistierende enterokutane Fistel bis zum Tod 78 Monate später im Alter von 44 Jahren.	0	0
226/1	10/2004	Sigmaresektion	Anastomosensuffizienz, Abszess	endoskopische Lavage	Kein Rezidiv nach 50 Monaten.	1	1
242/2	6/1995	Hemikolektomie links	Nachblutung, Abszess	PD	Kein Rezidiv nach 131 Monaten.	1	1
340/1	5/2002	Ileozökalresektion	Abszess, enterokutane Fistel	endoskopische Fibrinkleber Applikation	Rezidiv nach 45 Monaten – enterovesikale Fistel.	1	1
388/1	11/2005	Sigmaresektion	Abszess	AB	Remission nach 32 Monaten.	1	1

390/1	5/2007	Rektumresektion	Anastomosensuffizienz	AB	Enterokutane Fistel, Stomaanlage nach 2 und Reresektion nach 21 Monaten.	0	0
420/1	8/2006	wiederholte ileokolische Resektion, Sigmaresektion	enterokutane Fistel aus dem Sigma	AB	Persistierende enterokutane Fistel nach 35 Monaten.	0	0

AB - Antibiotika, PD – Perkutane Drainage, kein FU – keine Follow up Information vorhanden oder FU kürzer als 1 Jahr, OCE – Optimales Chirurgisches Ergebnis nach 1 bzw. nach 2 Jahren

* in den ersten beiden Jahren postoperativ verstorbene Patienten

Übernähung der betroffenen Anastomose (Gruppe 2)

Detaillierte Informationen über die 10 Patienten, bei denen die betroffene Anastomose übernähung wurde und deren Outcome, sind in Tabelle 12a und b dargestellt.

Tabelle 12: Übernähung der betroffenen Anastomose (n=10).

a. Patienten mit terminaler Ileitis und/oder Dünndarm-Crohn (n=8)

Fall Nr.	Jahr	Resektion	Komplikation	Therapie	Outcome	OCE 1	OCE 2
5/1	8/2000	Dünndarmresektion, Strikturoplastik (4x)	Anastomosensuffizienz, Abszess	ÜN, Strikturoplastik an zwei aboralen Stenosen	Wiederaufnahme und perkutane Drainage bei einem Abszess und enterokutaner Fistel. Kein Rezidiv nach 67 Monaten.	1	1
6/1*	11/1999	wiederholte ileokolische Resektion, Dünndarmresektion	Anastomosensuffizienz, Abszess	ÜN	Tod 15 Monate postoperativ.	0	0
24/1	6/2001	Dünndarmresektion	Anastomosensuffizienz	ÜN	Enterokutane Fistel nach 2 Monaten. Reoperation wegen enterokutaner Fistel nach 8 Monaten, persistierende enterokutane Fistel nach 36 Monaten.	0	0
45/2	4/2005	wiederholte ileokolische Resektion	Anastomosensuffizienz	ÜN	Wundinfektion nach 3 Monaten, kein Rezidiv nach 44 Monaten.	1	1
94/1	7/2002	Ileozökalresektion, Sigmaübernähung	Anastomosensuffizienz, Insuffizienz der Sigmaübernähung	ÜN (2x)	Persistierende enterokutane Fistel nach 13 Monaten. Operation wegen enterokutaner Fistel nach 15 Monaten. Danach kein Rezidiv nach 47 Monaten.	0	0
220/2	12/1996	Ileozökalresektion (2x)	Anastomosensuffizienz	ÜN	Persistierende enterokutane Fistel bis zur Operation nach 46 Monaten. Postoperativer Tod im Alter von 43 Jahren.	0	0
332/1	5/2001	Ileozökalresektion, Sigmaübernähung	Anastomosensuffizienz, Insuffizienz der Sigmaübernähung	ÜN der Nahtinsuffizienz am Sigma	Rezidiv nach 2 Monaten. Operation wegen enteroenterischer Fisteln nach 4 Monaten. Reoperation nach 16 Monaten.	0	0
342/1	8/1996	Ileozökalresektion	Enterokutane Fistel	ÜN	Persistierende enterokutane Fistel bis zur Operation nach 8 Monaten, Reoperation wegen persistierender enterokutaner Fistel nach 89 Monaten.	0	0

ÜN - Übernähung der Insuffizienzstelle, kein FU - keine Follow up Information vorhanden oder FU kürzer als 1 Jahr, OCE - Optimales Chirurgisches Ergebnis nach 1 bzw. nach 2 Jahren

* in den ersten beiden Jahren postoperativ verstorbene Patienten

b. Patienten mit Crohn-Colitis (n=2)

Fall Nr.	Jahr	Resektion	Komplikation	Therapie	Outcome	OCE 1	OCE 2
377/2	4/2003	Transversumresektion	Anastomosensuffizienz, Abszess	ÜN, Schutzileostoma	Abszess nach 1 Monat. Stomarückverlagerung nach 3 Monaten. Kein Rezidiv nach 35 Monaten.	1	1
443/1	7/2008	wiederholte ileokolische Resektion und Transversumresektion (1 Anastomose)	Anastomosensuffizienz	ÜN	Enterokutane Fistel nach 3 Wochen. Danach spontane Remission und kein Rezidiv nach 14 Monaten.	1	Kein FU

ÜN - Übernähung der Insuffizienzstelle, kein FU - keine Follow up Information vorhanden oder FU kürzer als 1 Jahr, OCE - Optimales Chirurgisches Ergebnis nach 1 bzw. nach 2 Jahren

* in den ersten beiden Jahren postoperativ verstorbene Patienten

Neuanlage der Anastomose (Gruppe 3)

Detaillierte Informationen über die 16 Patienten, bei denen die betroffene Anastomose reseziert und neu angelegt wurde sowie deren Outcome zeigt Tabelle 13a und b.

Tabelle 13: Schaffung einer „neuen Anastomose“ als Therapie der IASC (n=16).

a. Patienten mit terminaler Ileitis und/oder Dünndarm-Crohn (n=9)

Fall Nr.	Jahr	Resektion	Komplikation	Therapie	Outcome	OCE 1	OCE 2
39/1	2/2000	Ileozökalresektion	Anastomosensuffizienz, enterokutane Fistel	NA	Kein Rezidiv nach 77 Monaten.	1	1
60/1	11/2003	Ileozökalresektion	Anastomosensuffizienz, Abszess	NA, später ÜN und Schutzileostoma	Persistierende enterokutane Fistel bis zur Operation nach 10 Monaten.	0	0
81/1*	2/2005	Dünndarmresektion	Anastomosensuffizienz	NA, später Auflösung der Anastomose	Tod am 33. postoperativen Tag.	0	0
85/2	11/1998	wiederholte ileokolische Resektion	Anastomosensuffizienz	NA	Wiederaufnahme mit Wundinfektion. Keine Information danach.	Kein FU	Kein FU
124/1	1/1994	Dünndarmresektion	Anastomosensuffizienz	NA	Rezidiv nach 124 Monaten. Tod 129 Monate später im Alter von 64 Jahren.	1	1
330/2*	2/2002	Ileozökalresektion, Dünndarmresektion	Anastomosensuffizienz (2x)	NA proximal und Auflösung der Anastomose distal. Später Auflösung der proximalen Anastomose.	Tod am 70. postoperativen Tag im Alter von 67 Jahren.	0	0
348/1	3/1998	Ileozökalresektion	Anastomosensuffizienz	NA	Kein Rezidiv nach 95 Monaten.	1	1
431/1**	1/2007	Sigmaresektion	Anastomosensuffizienz	NA	Persistierende enterokutane Fisteln nach 30 Monaten.	0	0

460/1	7/2007	wiederholte ileo-kolische Resektion	Anastomosen-insuffizienz	NA	Kein Rezidiv nach 24 Monaten.	1	1
-------	--------	-------------------------------------	--------------------------	----	-------------------------------	---	---

NA - Neuanlage der Anastomose nach Resektion der insuffizienten Anastomose, ÜN - Übernähung der Insuffizienzstelle, kein FU - keine Follow up Information vorhanden oder FU kürzer als 1 Jahr, OCE - Optimales Chirurgisches Ergebnis nach 1 bzw. 2 Jahren

* in den ersten beiden Jahren postoperativ verstorbene Patienten

** Patient mit terminaler Ileitis, bei dem im Rahmen der Voroperation eine sekundäre Fistelöffnung am Sigma übersehen wurde. Aktuelle Operation Sigmaresektion wegen einer Fistel von dieser Lokalisation ausgehend.

b. Patienten mit Crohn-Colitis (n=7)

Fall Nr.	Jahr	Resektion	Komplikation	Therapie	Outcome	OCE 1	OCE 2
103/1	7/1994	Ileozökalresektion, Kolonsegmentresektion	Anastomoseninsuffizienz (2x), enterokutane Fistel, Abszess	ÜN. Später NA (2x) und Schutzileostoma	Stomarückverlagerung nach 10 Monaten. Reoperation wegen Rezidiv nach 28 Monaten. Tod 108 Monate später im Alter von 44 Jahren.	0	0
157/1	10/2000	Hemikolektomie links	Anastomoseninsuffizienz	NA und Schutztransversostoma	Stomarückverlagerung nach 3 Monaten. Operation wegen Rezidiv nach 23 Monaten. Danach kein Rezidiv nach 59 Monaten.	1	0
243/2	8/1994	Subtotale Kolektomie und Anlage einer Ileosigmoidostomie	Anastomoseninsuffizienz	NA. Später erneut NA und Schutzileostoma	Stomarückverlagerung nach 4 Monaten. Rezidiv nach 83 Monaten.	1	1
278/1	10/2004	Transversumresektion	Anastomoseninsuffizienz	NA	Kein Rezidiv nach 19 Monaten.	1	Kein FU
397/1	1/2006	Transversumresektion	Anastomoseninsuffizienz	NA	Stomaanlage, später Kolektomie und ileorektale Anastomose nach 6 Monaten.	0	0
471/1	3/2008	Transversumresektion	Peritonitis ohne dass eine Anastomoseninsuffizienz nachweisbar war	NA (nun ileokolisch)	Kein Rezidiv nach 10 Monaten.	Kein FU	Kein FU
623/1	4/2009	Ileozökalresektion, Dünndarmresektion (2x)	Anastomoseninsuffizienz (Dünndarm 3x)	NA am 5. postoperativen Tag, in gleicher Sitzung Resektion eines Darmsegments zwischen den Anastomosen und Anlage eines Jejunostomas	Persistierende enterokutane Fisteln nach 3 Monaten.	Kein FU	Kein FU

NA - Neuanlage der Anastomose nach Resektion der insuffizienten Anastomose, ÜN - Übernähung der Insuffizienzstelle, kein FU - keine Follow up Information vorhanden oder FU kürzer als 1 Jahr, OCE - Optimales Chirurgisches Ergebnis nach 1 bzw. 2 Jahren

* in den ersten beiden Jahren postoperativ verstorbene Patienten

Auflösen der Anastomose und Anlage eines Stomas (Gruppe 4)

Detaillierte Informationen über die 28 Patienten, bei denen die betroffene Anastomose aufgelöst und ein Stoma angelegt wurde, wurden in Tabelle 14a und b zusammengefasst.

Tabelle 14: „Anastomosentfernung“ und Anlage eines Stomas bei Patienten mit IASC (n=28).

a. Patienten mit **terminaler Ileitis** und/oder **Dünndarm-Crohn** (n=18)

Fall Nr.	Jahr	Resektion	Komplikation	Therapie	Outcome	OCE 1	OCE 2
48/2	8/2003	wiederholte ileokolische Resektion, Strikturoplastik (2x)	Anastomoseninsuffizienz, Insuffizienz der Strikturoplastik	ÜN der Strikturoplastik, AA	Stomarückverlagerung nach 7 Monaten. Kein Rezidiv nach 35 Monaten.	1	1
123/1	5/1999	wiederholte ileokolische Resektion	Anastomoseninsuffizienz, Abszess	AA	Stomarückverlagerung nach 7 Monaten. Resektion wegen Rezidiv nach 82 Monaten.	1	1
321/1	3/2005	Ileozökalresektion, Kolonsegmentresektion, Pankreasteilresektion**	Anastomoseninsuffizienz (2x), Abszess	AA (ileokolisch)	Stomarückverlagerung nach 6 Monaten. Kein Rezidiv nach 44 Monaten.	1	1
396/1	6/2006	Ileozökalresektion	Anastomoseninsuffizienz	AA	Stomarückverlagerung nach 3 Monaten, kein Rezidiv nach 33 Monaten.	1	1
444/1	2/2007	Ileozökalresektion	Anastomoseninsuffizienz	AA	Stomarückverlagerung nach 2 Monaten, kein Rezidiv nach 25 Monaten.	1	1
521/1	6/2007	Ileozökalresektion	Anastomoseninsuffizienz	AA	Stomarückverlagerung nach 2 Monaten, kein Rezidiv nach 26 Monaten.	1	1
543/1	7/2007	wiederholte ileokolische Resektion	Anastomoseninsuffizienz, Leckage am Hartmannstumpf	AA	Stomarückverlagerung nach 6 Monaten. Kein Rezidiv nach 26 Monaten.	1	1
554/1	10/2007	Ileozökalresektion, Strikturoplastik	Anastomoseninsuffizienz	AA	Stomarückverlagerung nach 3 Monaten. Kein Rezidiv nach 22 Monaten.	1	1
591/1	2/2008	Ileozökalresektion	Anastomoseninsuffizienz	AA	Stomarückverlagerung nach 2 Monaten. Kein Rezidiv nach 13 Monaten.	1	Kein FU
596/1	2/2008	Ileozökalresektion	Anastomoseninsuffizienz	AA	Stomarückverlagerung nach 4 Monaten. Intraabdomineller Abszess nach 6 Monaten. Kein Rezidiv nach 13 Monaten.	1	Kein FU
611/1	7/2008	Ileozökalresektion	Anastomoseninsuffizienz	AA	Stomarückverlagerung nach 3 Monaten, kein Rezidiv nach 12 Monaten.	1	Kein FU
618/1	7/2008	Ileozökalresektion	Anastomoseninsuffizienz, Peritonitis	AA	Stomarückverlagerung nach 3 Monaten, kein Rezidiv nach 12 Monaten.	1	Kein FU
625/1	9/2008	wiederholte ileokolische Resektion	Anastomoseninsuffizienz	AA	Stomarückverlagerung nach 4 Monaten.	Kein FU	Kein FU
632/1	10/2008	Ileozökalresektion	Anastomoseninsuffizienz, Insuffizienz der Dünndarmübernähung	AA	Stomarückverlagerung nach 4 Monaten.	Kein FU	Kein FU

637/1	11/2008	wiederholte ileo-kolische Resektion	Anastomosensinsuffizienz, Fistel im Bereich des Stomas, Leckage am Kolonstumpf	AA, Anlage eines neuen Stomas	Stomarevision nach 2 Monaten. Stomarückverlagerung abgelehnt nach 10 Monaten.	Kein FU	Kein FU
653/1	1/2009	wiederholte ileo-kolische Resektion	Anastomosensinsuffizienz	AA	Stomarückverlagerung nach 3 Monaten.	Kein FU	Kein FU
655/1	2/2009	Ileozökalresektion	Anastomosensinsuffizienz, später Leckage am Kolonstumpf	Lavage am 4. postoperativen Tag, AA am 7. postoperativen Tag	Stomarückverlagerung nach 7 Monaten	Kein FU	Kein FU
659/1	6/2009	Ileozökalresektion	Anastomosensinsuffizienz	AA	Stomarückverlagerung nach 2 Monaten.	Kein FU	Kein FU

AA - Auflösung der Anastomose und Stomaanlage, NA - Neuanlage der Anastomose nach Resektion der insuffizienten Anastomose, ÜN - Übernähung der Insuffizienzstelle, kein FU - keine Follow up Information vorhanden oder FU kürzer als 1 Jahr, OCE - Optimales Chirurgisches Ergebnis

** - bei Pankreasschwanzkarzinom

b. Patienten mit Crohn-Colitis (n=10)

Fall Nr.	Jahr	Resektion	Komplikation	Therapie	Outcome	OCE 1	OCE 2
37/1	12/1998	Hemikolektomie rechts, Sigmaresektion	Anastomosensinsuffizienz (Kolon)	Resektion des restlichen Kolons, Ileostomaanlage	Stomarückverlagerung nach 3 Monaten. Kein Rezidiv nach 89 Monaten.	1	1
65/1	12/2004	Ileozökalresektion, anteriore Rektumresektion, Schutzileostoma	Anastomosensinsuffizienz (2x), Abszess	AA (ileokolisch), endoskopische Lavage der rektalen Anastomose	Stomarückverlagerung nach 5 Monaten. Kurze Zeit später enterokutane Fistel, die für 25 Monate persistiert. Danach spontane Remission. Kein Rezidiv nach 42 Monaten.	0	0
426/1	1/2007	Transversumresektion	Anastomosensinsuffizienz	AA	Stomarückverlagerung nach 6 Monaten, danach enterokutane Fistel bis 12/2007. Spontaner Verschluss und Remission bis zum 32. Monat.	1	1
493/1	5/2007	Sigmaresektion	Anastomosensinsuffizienz	ÜN und Schutzileostoma. AA nach erneuter Insuffizienz	Persistierende Kolitis - 12 Monate später war das Stoma nicht zurückverlagert.	0	0
561/1	12/2007	Sigmaresektion	Anastomosensinsuffizienz	AA	Stomarückverlagerung nach 8 Monaten, danach erneut Anastomosensinsuffizienz. Ileozökalresektion und Anlage 2er Stomas in gleicher Sitzung.	0	0
578/1	1/2008	wiederholte ileo-kolische Resektion, Dünndarmresektion	Anastomosensinsuffizienz (2x)	AA (ileokolisch) und NA (Dünndarm)	Stomarückverlagerung nach 5 Monaten. Kein Rezidiv nach 15 Monaten.	1	Kein FU
602/1	6/2008	Ileozökalresektion, Hemikolektomie rechts mit Transversumresektion (1 Anastomose). Übernähung 2er sekundärer Fisteln im Rektum	Anastomosensinsuffizienz, Insuffizienz einer Rektumübernähung. Dünndarmfistel im Bereich des Stomas	AA, Übernähung der Insuffizienz am Rektum. Revision wegen multipler Dünndarmfisteln - Anlage eines hohen Jejunostomas	Jejunostomarückverlagerung nach 8 Monaten. Zweites Stoma wurde nach 12 Monaten zurückverlagert.	0	0

644/1	12/2008	Ileozökalresektion	Anastomosen- insuffizienz, später Leckage am Kolonstumpf	AA	Versuch der Stomarückverlagerung nach 3 Monaten, Wiederanlage wegen Anastomoseninsuffizienz. Stomaträgerin nach 9 Monaten	Kein FU	Kein FU
651/1	12/2008	Subtotale Kolektomie	Anastomosen- insuffizienz	NA. Am nächsten Tag AA wegen erneuter Anastomosen- insuffizienz.	Stomarückverlagerung nach 3 Monaten.	Kein FU	Kein FU
660/1	7/2009	Ileozökalresektion	Anastomosen- insuffizienz	AA		Kein FU	Kein FU

AA - Auflösung der Anastomose und Stomaanlage, NA - Neuanlage der Anastomose nach Resektion der insuffizienten Anastomose, ÜN - Übernähung der Insuffizienzstelle, kein FU - keine Follow up Information vorhanden oder FU kürzer als 1 Jahr, OCE - Optimales Chirurgisches Ergebnis

** - bei Pankreasschwanzkarzinom

51 Patienten mit **terminaler Ileitis bzw. Dünndarm-Crohn** (s. Tabelle 11-14) erlitten IASC nach insgesamt 56 Operationen: 21 wurden konservativ behandelt, 8 mittels Anastomosenübernähung, 9 mittels Anastomosenneuanlage und 18 mittels Diskontinuitätsresektion (Stomaanlage). Somit wurden 38 Patienten mit und 18 ohne Anastomosenerhalt therapiert. Nach 50 von 56 Operationen lagen Nachsorgedaten von mindestens einem Jahr vor. Bei einem Patienten gab es keine postoperativen Daten, bei den restlichen 5 war die Nachsorgezeit kürzer als 1 Jahr. Diese 5 Patienten erhielten eine Diskontinuitätsresektion als Therapie der IASC. Bei 4 von diesen 5 Patienten war das Stoma 2 bis 7 Monate postoperativ zurückverlagert, eine Patientin lehnte die Rückverlagerung nach 10 Monaten noch ab.

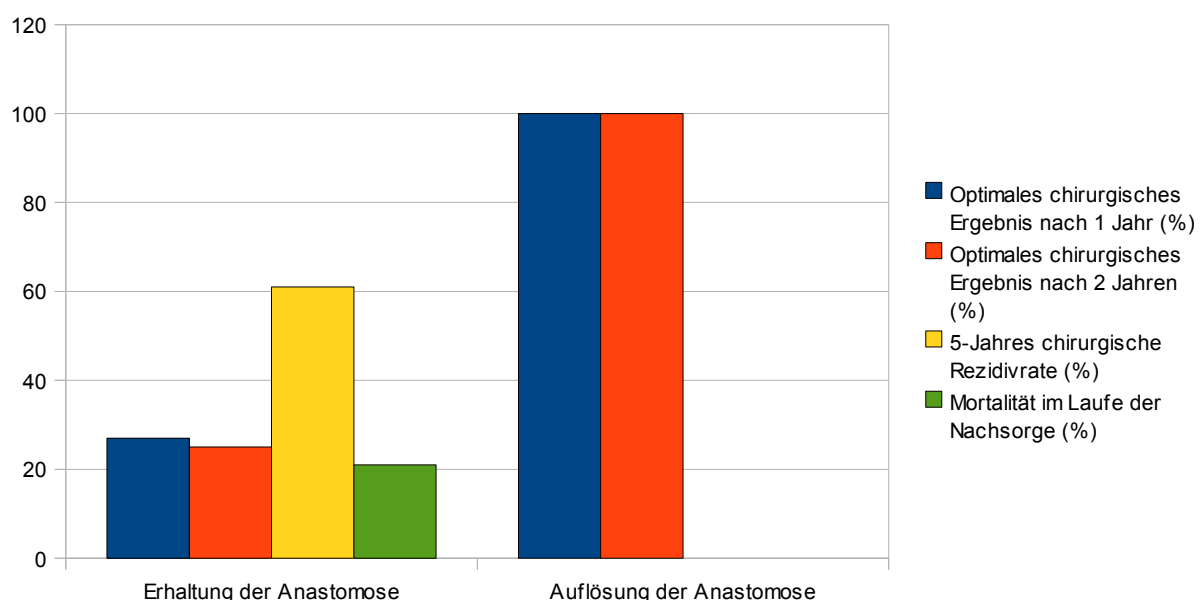
Die 3- und 5-Jahres chirurgische Rezidivrate war bei den Patienten mit Anastomosenerhalt statistisch signifikant höher als bei Patienten ohne Anastomosenerhalt (61% und 61% vs. 0% und 0%, $p=0,0021$). Auch das optimale chirurgische Ergebnis konnte nach 1 und 2 Jahren bei Patienten mit Anastomosenerhalt signifikant seltener erreicht werden (27% vs. 100% nach 1 Jahr, $p<0,0001$ und 25% vs. 100% nach 2 Jahren, $p=0,00014$). Auch die Mortalität im Laufe der Nachsorge unterschied sich statistisch signifikant (21% vs. 0%, $p=0,046$) – dabei verstarben 4 Patienten unmittelbar postoperativ und 3 Patienten im weiteren Verlauf (Tabelle 15 und Abbildung 9).

Tabelle 15: Langzeitergebnisse der Behandlung der IASC bei Patienten mit terminaler Ileitis und/oder Dünndarm-Crohn.

Behandlungs- methode	Optimales chirurgisches Ergebnis nach 1 Jahr (%)	Optimales chirurgisches Ergebnis nach 2 Jahren (%)	5-Jahres chirurgische Rezidivrate (%)	Mortalität im Laufe der Nachsorge (%)
Erhaltung der Anastomose*	27	25	61	21
Aufhebung der Anastomose und Anlage eines Stomas	100	100	0	0

* d.h. konservative Behandlung, Übernähung oder Neuanlage der Anastomose

Abbildung 9: Langzeitergebnisse der Behandlung der IASC bei Patienten mit terminaler Ileitis und/oder Dünndarm-Crohn.



Von den 26 Patienten mit **Crohn-Colitis** (s. Tabelle 11-14) wurden nach erlittenen IASC 7 konservativ behandelt, 2 mittels Anastomosenernähung, 7 mittels Anastomosenerneuanlage und 10 mittels Diskontinuitätsresektion (Stomaanlage). Somit wurden 16 Patienten mit und 10 ohne Anastomosenerhalt therapiert. Nach 23 von 26 Operationen lagen Nachsorgedaten von mindestens 1 Jahr vor.

Es fand sich bei den Patienten mit und ohne Anastomosenerhalt kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der 3- und 5-Jahres chirurgischen Rezidivrate (46% und 46% vs. 15% und 15%, $p=0,18$). Das optimale chirurgische Ergebnis konnte in beiden Gruppen 1 und 2 Jahre nach der Operation statistisch gleich oft erreicht werden (69%

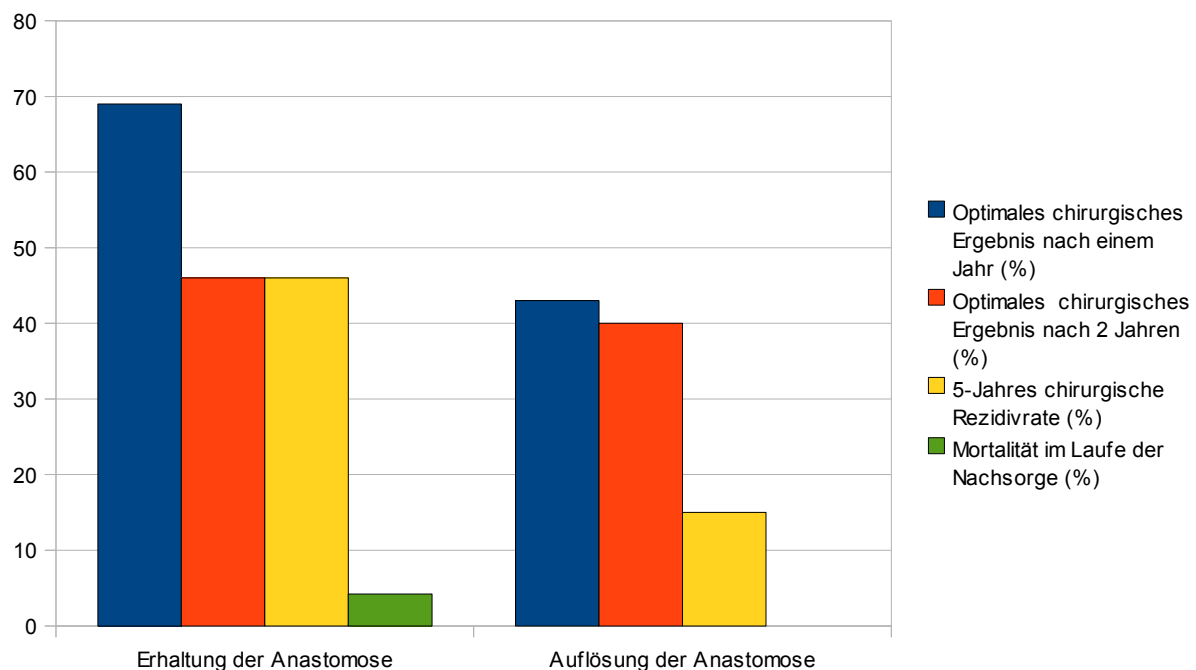
mit und 43% ohne Anastomosenerhalt nach 1 Jahr, $p=0,36$ und 46% vs. 40% nach 2 Jahren, $p=1,0$) (Tabelle 16 und Abbildung 10).

Tabelle 16: Langzeitergebnisse der Behandlung der IASC bei Patienten mit Crohn-Colitis.

Behandlungsmethode	Optimales chirurgisches Ergebnis nach 1 Jahr (%)	Optimales chirurgisches Ergebnis nach 2 Jahren (%)	5-Jahres chirurgische Rezidivrate(%)	Mortalität im Laufe der Nachsorge (%)
Erhaltung der Anastomose*	69	46	46	4.2
Aufhebung der Anastomose und Anlage eines Stomas	43	40	15	0

* d.h. konservative Behandlung, Übernähung oder Neuanlage der Anastomose

Abbildung 10: Langzeitergebnisse der Behandlung der IASC bei Patienten mit Crohn-Colitis.



Behandlung von IASC bei Patienten mit Diskontinuitätsresektion

10 der 95 IASC traten bei Patienten nach Diskontinuitätsresektion auf. Bei 2 dieser 10 Patienten wurde ebenfalls im Rahmen einer simultanen proximalen Resektion eine Anastomose angelegt – bei diesen beiden traten keine anastomosennahen Komplikationen auf. Die perioperativen Details sind in Tabelle 17 gezeigt.

Tabelle 17: Behandlung von IASC bei Patienten mit primärer Hartmannsituation (n=10).

a. Patienten mit terminaler Ileitis und/oder Dünndarm-Crohn (n=4)

Fall Nr.	Jahr	Operation	Komplikation	Therapie	Outcome	OCE 1	OCE 2
497/1	7/2008	Ileozökalresektion; Rektumresektion wegen sekundärer Fisteln	Leckage am Rektumstumpf	konservativ	Wiederanschlussoperation nach 5 Monaten. Kurz danach Anastomoseninsuffizienz und Anlage eines Ileostomas. 12 Monate später war das Stoma nicht zurückverlagert.	0	Kein FU
503/1	9/2008	Ileozökalresektion, Sigmaresektion	Peristomale Fistel	konservativ	Beide Stomata zurückverlagert nach 11 Monaten.	1	Kein FU
593/1	5/2009	Ileozökalresektion	Insuffizienz beider Dünndarmübernähtungen (2x)	Dünndarmresektion, zweite Ileostomaanlage	Beide Stomata zurückverlagert nach 3 Monaten.	Kein FU	Kein FU
620/1	6/2009	wiederholte ileokolische Resektion	Peritonitis	Lavage		Kein FU	Kein FU

b. Patienten mit Crohn-Colitis (n=6)

Fall Nr.	Jahr	Operation	Komplikation	Therapie	Outcome	OCE 1	OCE 2
320/1	2/2002	Kolektomie, Ileostomaanlage	Leckage am Rektumstumpf, Wundinfektion, Stomaaustriss, Abszess	konservativ (Stoma-neuanlage)	Wiederanschlussoperation nach 12 Monaten, kein Rezidiv nach 51 Monaten.	0	1
371/2	2/2003	Nachresektion einer Kolonanastomose	Wundinfektion, Peritonitis	konservativ	Stoma zurückverlagert, kein Stomaträger nach 38 Monaten.	1	1
375/1	2/2002	Restkolektomie, Ileostoma	Leckage am Rektumstumpf, Wundinfektion	konservativ	Rektumexstirpation nach 36 Monaten bei nicht behandelbarer Proktitis. Danach kein Rezidiv bis zum 51. Monat.	0	0
411/1	3/2005	Hemikolektomie links, Kolostomaanlage	Leckage am Rektumstumpf, enterokutane Fistel	konservativ	Wiederanschlussoperation nach 8 Monaten. Kein Rezidiv nach 54 Monaten.	1	1
293/3	8/2007	Subtotale Kolektomie, Aszendostoma	Leckage am Rektumstumpf	konservativ	Restkolektomie, Ileostoma nach 19 Monaten.	0	0
511/1	10/2007	Sigmaresektion, Kolostoma	Leckage am Rektumstumpf	konservativ	Wiederanschlussoperation nach 7 Monaten, kein Rezidiv nach 24 Monaten.	1	1

4.5 Langzeitergebnisse mit Risikofaktoren

Langzeitdaten lagen bei 275 der 280 Patienten vor (2 Patienten, die nach der ersten Operation an unserer Klinik an IASC verstarben wurden aus der Analyse der Langzeitergebnisse ausgeschlossen): 102 Patienten wurden in unserer klinischen Ambulanz gesehen, die verbleibenden 173 Patienten wurden entweder selbst oder ihr Hausarzt per Telefon kontaktiert.

Die mittlere Beobachtungszeit betrug 86 Monate nach der Operation mit einer Spannweite von 1 Monat bis 192 Monate. Das mittlere Alter der Patienten am Ende der Studie lag bei 41,5 Jahren (Spannweite 20,2-80,9 Jahre).

Insgesamt gab es 14 Todesfälle im Verlauf der Studie (5%), deren Ursachen im Einzelnen in Tabelle 18 aufgelistet sind. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt des Todes lag bei 55 Jahren mit einer Spannweite von 39 bis 68 Jahren.

Tabelle 18: Todesfälle im Verlauf der Studie.

Ursachen der Todesfälle im Verlauf der Studie	Zahl der Patienten
Postoperative Komplikationen	
- am Universitätsklinikum Regensburg	4*
- in einem auswärtigen Krankenhaus	4
Spätkomplikationen des Morbus Crohn (weiter ungeklärt)	1
Crohn-Karzinom	1
andere Malignitäten**	2
andere Ursachen***	2

* siehe Tabelle 8

** Peritoneales Mesotheliom bzw. Vulvakarzinom

*** Mesenterischämie bzw. Sepsis nicht näher bezeichnet

Die gesamte 10-, 20-, 30- und 40-Jahres Überlebensrate gerechnet ab Beginn der Erkrankung betrug 99%, 96%, 84% und 84%.

Daten bezüglich des Auftretens eines Rezidivs konnten nach 317 der 327 Operationen erhoben werden (4 Patienten, die an postoperativen IASC verstarben wurden nicht eingeschlossen). Am Ende der Nachbeobachtungszeit war ein chirurgisches Rezidiv (Notwendigkeit einer erneuten Resektion) nach 93 Operationen (29%) aufgetreten, bei 18 während des ersten postoperativen Jahres. Die mittlere Zeit bis zum Rezidiv betrug 70 Monate (Spannweite 1-189 Monate).

Die kumulative 5- und 10-Jahres rezidivfreie Überlebensrate lag bei 79% bzw. 60%. Zur Ermittlung der Risikofaktoren für ein chirurgisches Rezidiv wurde eine uni- und multivariate Analyse durchgeführt. In Tabelle 19 ist die univariate Analyse der Faktoren dargestellt, die mit einem chirurgischen Rezidiv nach intestinaler Resektion wegen M. Crohn assoziiert sind.

Tabelle 19: Univariate Risikoanalyse für das Auftreten eines chirurgischen Rezidivs nach 5 Jahren.

Variable	5-Jahres chirurgische Rezidivrate (%)	p, log rank
Geschlecht - männlich - weiblich	23 22	0.13
Alter bei Operation - < 35 Jahre - > 35 Jahre	24 20	0.95
Dauer der Symptome, die zur Operation führten - < 6 Monate - ≥ 6 Monate	24 19	0.38
Krankheitsmanifestation im Kolon oder perianal - ja - nein	17 25	0.92
Extraintestinale Krankheitsmanifestation - ja - nein	19 23	0.4
Raucherstatus - Raucher und Exraucher - Nichtraucher	22 23	0.6
> 5 % Gewichtsverlust während der letzten 6 Monate - ja - nein	30 20	0.021
Steroideinnahme - ja - nein	23 16	0.007
vorausgegangene Darmresektionen - ja - nein	32 16	≤0.0001*
Krankheitsmanifestation - stenosierende Erkrankung - perforierende Erkrankung - nicht stenosierende/nicht perforierende Erkrankung	24 22 20	0.52
Auftreten postoperativer IASC - ja - nein	48 17	≤0.0001
Operationsjahr - 1992-1999 - 2000-2005	19 29	0.08
Zahl der Anastomosen - 0-1 - >1	24 21	0.57
gleichzeitige Strikturoplastik - ja - nein	51 21	0.18
Vorliegen des Dünndarm-Crohn (proximal der terminalen Ileitis) - ja - nein	47 20	0.01

Resektatlänge - <50 cm - >50 cm	23 13	0.23
Alter zum Zeitpunkt der Erstmanifestation - ≤ 25 Jahre - > 25 Jahre	26 16	0.04
Zeit der Erkrankung zum Zeitpunkt der ersten Operation - < 5 Jahre - ≥ 5 Jahre	25 16	0.3

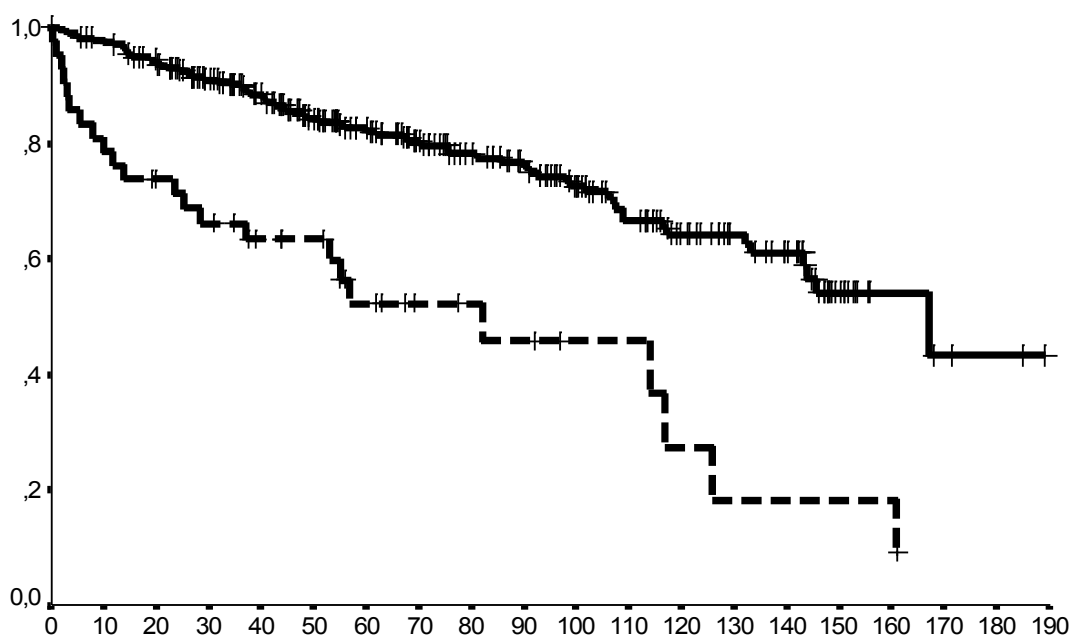
*- der Unterschied ist für die Gesamtgruppe und für die Patienten mit Ileitis und Dünndarm-Crohn statistisch signifikant, nicht jedoch bei Patienten mit Crohn-Colitis ($p=0,08$)

In der univariaten Analyse waren das Auftreten postoperativer IASC ($p \leq 0,0001$), vorhergehende intestinale Resektionen ($p \leq 0,0001$), Vorliegen eines Dünndarm-Crohn ($p=0,01$), präoperative Steroideinnahme ($p=0,007$), Alter zum Zeitpunkt der Erstmanifestation < 25 Jahren ($p=0,04$) und präoperativer Gewichtsverlust $> 5\%$ ($p=0,02$) die Faktoren, die mit einem chirurgischen Rezidiv assoziiert waren.

Diese Faktoren wurden in die multivariate Analyse eingeschlossen. Hier korrelierten postoperative IASC ($p=0,0006$), präoperative Steroideinnahme ($p=0,022$) und vorausgegangene intestinale Resektionen ($p=0,002$) statistisch signifikant mit dem Auftreten eines chirurgischen Rezidivs.

In der multivariaten Analyse waren postoperative IASC statistisch hoch signifikant mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden. Es zeigte sich, dass Patienten, die eine IASC erleiden auch statistisch signifikant höhere 1-, 2-, 5- und 10-Jahres chirurgische Rezidivraten (jeweils 24%, 29%, 48% und 73%) haben als Patienten ohne IASC (jeweils 3%, 7%, 18% und 36%, $p=0,0006$) (Abbildung 11).

Abbildung 11: Chirurgische Rezidivraten bei Patienten mit (unterbrochene Linie) oder ohne (ununterbrochene Linie) postoperative IASC.



4.6 Laparoskopische Resektionen

Insgesamt wurden 33 Resektionen laparoskopisch durchgeführt. Von diesen wurden 10 Resektionen laparoskopisch begonnen, mussten jedoch in ein offenes Verfahren konvertiert werden. Dies entspricht einer Konversionsrate von 30%. Die laparoskopisch durchgeführten Resektionen und die jeweilige Konversionsrate sind in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: Laparoskopische Resektionen und Konversionsrate.

Art der Resektion	Anzahl (n)	Konversionen (n)
Sigmaresektion	4	2
Rektum- und Ileozökalresektion	2	1
Dünndarmresektion	2	1
Ileozökalresektion	24	5
Kolektomie	1	1

Insgesamt waren 2 Patienten voroperiert, beide in der Gruppe der Nichtkonvertierten. 5 der 33 laparoskopisch operierten Patienten entwickelten postoperativ IASC. Damit ergab sich eine Morbidität von 15%, welche mit der nicht laparoskopisch durchgeführter Resektionen (14%) vergleichbar ist. Es fand sich kein Unterschied bezüglich der IASC-Rate zwischen konvertierten und nichtkonvertierten Patienten (20% vs. 13%).

Betrachtet man alle laparoskopisch operierten Patienten zeigte sich, dass unter den Patienten mit perforierendem Befall fast die Hälfte konvertiert wurde. Damit war die Konversionsrate bei Patienten mit perforierender Entzündung signifikant höher als bei Patienten mit stenosierender Entzündung (8/17, 47% vs. 2/16, 12%, $p=0,05$).

5. Diskussion

5.1 Postoperative Morbidität

Bis zu 90% der Patienten, die an M. Crohn leiden, werden sich im Laufe ihres Lebens ein- oder mehrmals einer Operation unterziehen ⁸⁴. Dabei stellen intestinale Resektionen neben Operationen aufgrund perianaler Fisteln die häufigsten chirurgischen Maßnahmen dar. Erste Berichte von Garlock und Crohn über chirurgische Eingriffe bei M. Crohn schildern 1945 eine hohe Mortalitätsrate von über 13% nach intestinalen Resektionen ²²⁰. Fast 40 Jahre später berichten Higgins und Allan nach 199 Dünndarmresektionen schwere postoperative Komplikationen bei 12% der Patienten und eine deutlich niedrigere Mortalitätsrate von 5% ²²¹. Die zunehmende Entwicklung der antibiotischen Therapie und Intensivmedizin haben wohl dazu beigetragen, dass heute keine oder eine niedrige Mortalitätsrate von 0 – 1,7% nach intestinalen Resektionen berichtet wird. Demgegenüber erwähnen die meisten Publikationen der letzten Jahre unveränderte postoperative Komplikations- und Morbiditätsraten zwischen 9,7 und 23% nach intestinalen Resektionen oder Strikturoplastik bei M. Crohn ^{189,192,193,222-224}. Obwohl die meisten Crohn-Patienten jung sind und häufig keine wesentlichen Begleiterkrankungen haben, ist die postoperative Komplikationsrate damit deutlich höher als für andere gutartige nicht entzündliche Erkrankungen ²²³.

Einen entscheidenden Anteil an der Gesamtmorbidität haben die so genannten intraabdominellen septischen Komplikationen (IASC) – Anastomoseninsuffizienz, enterokutane Fistel und intraabdomineller Abszess. Diese treten wesentlich häufiger bei Crohn als bei anderen intestinalen Resektionen auf und zählen zu den schwersten und bedrohlichsten Problemen, die den postoperativen Verlauf der Patienten wesentlich beeinträchtigen. Deshalb werden sie von vielen Autoren separat von anderen Komplikationen (wie Pneumonie, Blutung etc.) behandelt und bewegen sich in den meisten Publikationen zwischen 5% und 20% ^{189,222,225}. IASC treten fast ausschließlich an der Anastomose auf, da isolierte Insuffizienzen an übernähten Stellen anderer Organe, die Teil einer intraabdominellen Fistel waren (Blase bei enterovesikaler Fistel, Sigma bei enteroenteraler Fistel, etc.) oder versehentliche Läsionen anderer Organe selten vorkommen.

In unserer Arbeit erreichte die Gesamtmorbidität 19%. Die intraabdominellen septischen Komplikationen waren definiert als postoperatives Auftreten von Anastomoseninsuffizienz, enterokutaner Fistel und/oder eines intraabdominellen Abszesses und traten nach 14% der Operationen auf. Meist handelte es sich um dokumentierte Anastomoseninsuffizienzen und intraabdominelle Abszesse, deren Häufigkeiten im oberen Bereich vergleichbarer Studien liegen (Tabelle 21). Unter Nicht-IASC fielen hauptsächlich Wundinfektionen auf, welche in einigen Studien als IASC klassifiziert werden. Dies ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass, wie sich in unserer Studie zeigen ließ, Wundinfektionen häufig gleichzeitig mit IASC auftreten und damit als eine Art Indikator für sie gesehen werden können.

Die häufigsten IASC und Nicht-IASC und ihre Inzidenz bei intestinalen Resektionen bei M. Crohn aus den Studien der letzten 25 Jahre verglichen mit den Ergebnissen unserer Arbeit sind in Tabelle 21 zusammengefasst.

Tabelle 21: IASC und Nicht-IASC – ein Vergleich der Literatur^{189,192,222-224,226} mit den Ergebnissen unserer Arbeit.

	aus der Literatur	unsere Arbeit
IASC		
Anastomoseninsuffizienz	1,5 – 6%	8,5%
intraabdomineller Abszess	1,2 – 10,8%	7%
enterokutane Fistel	2 – 5%	2,1%
Gesamt-IASC	5 – 20%	14%
Nicht-IASC		
Wundinfektionen	1 – 10%	3%
Blutung	0,5 – 7%	-
Ileus	1,4 – 10%	0,3%
Pneumonie	0,8 – 1,2%	0,3%
Thrombembolie	0,2 – 2%	0,6%
Harnwegsinfektionen	0,5 – 1,1%	-

Verglichen mit den Publikationen ist eine relativ etwas höhere Rate an berichteten IASC in unserer Arbeit im Gegensatz zu der etwas niedrigeren Rate an Nicht-IASC auffällig. Der Unterschied kann sich ergeben, wenn eine intraabdominelle Infektion nicht detektiert wurde und z. B. erhöhte Entzündungsparameter durch eine Pneumonie oder Harnwegsinfektion gedeutet werden. Auch können statistische Verschiebungen durch unterschiedliche Klassifikation der nur wenige Wochen postoperativ auftretenden Abszesse und enterokutanen Fisteln entstehen – diese können von den Autoren sowohl als postoperative Komplikation als auch als Rezidiv betrachtet werden. Diese beiden Parameter (Rate der postoperativen IASC und die Rezidivrate) sollten daher in der chirurgischen Literatur stets zusammen angegeben werden.

5.2 Einfluss einzelner Faktoren auf die Komplikationsrate

In den letzten zwei Jahrzehnten haben sich einige Studien mit den Risikofaktoren für die Entwicklung von postoperativen IASC nach intestinalen Resektionen oder Strikturoplastik bei M. Crohn beschäftigt^{189,193,219,222,223,226,227}. Yamamoto et al. fanden, dass der präoperative Albuminspiegel, präoperative Steroideinnahme, Abszess und/oder Fistel zum Zeitpunkt der Laparatomie signifikante Risikofaktoren für IASC waren²²². In der Arbeit von Alves et al. waren Gewichtsverlust > 10%, intraabdomineller Abszess, Steroideinnahme länger als 3 Monate sowie rezidivierende klinische Episoden von M. Crohn die Faktoren, die mit einem schlechteren postoperativen Outcome verbunden

waren ²¹⁹. Bei Bruewer et al. war es nur ein präoperativer Hämoglobinspiegel < 10g/ml, der mit einem erhöhten Risiko für IASC verbunden war, während Post et al. die präoperative Einnahme von Steroiden und das Vorliegen eines intraabdominellen Abszesses als Risikofaktoren identifizierten ^{223,227}. Heimann et al. nannten als signifikante Risikofaktoren für postoperative IASC einen niedrigen Albuminspiegel, langstreckige Resektionen und mehrere Voroperationen ²²⁶. Auch zeigten Studien, die die postoperative Morbidität nach Strikturoplastik analysierten, dass der präoperative Albuminspiegel und präoperativer Gewichtsverlust die entscheidenden Faktoren für ein schlechtes intrahospitales Outcome darstellen ^{189,193}. Trotz der Unterschiede zwischen den einzelnen Autoren lässt sich festhalten, dass die Mehrzahl der gefundenen Faktoren Variablen sind, die die präoperative Situation des Patienten beschreiben. Auch in unserer Studie konnte gezeigt werden, dass das Risiko für IASC durch Variablen bestimmt wird, die präoperativ bereits feststehen. So waren ein präoperativer Gewichtsverlust von > 5% in den letzten 6 Monaten, Dauer der präoperativen Symptomatik (meist rezidivierende oder dauerhafte Bauchschmerzen) und eine Gelenkmanifestation des M. Crohn mit einem erhöhten Risiko für IASC assoziiert.

Dagegen ließen sich in den meisten Studien keine Variablen als Risikofaktoren identifizieren, die durch die Operation beeinflussbar waren, wie Zahl und Lokalisation der Anastomosen, Anlage eines Stomas, Zeitpunkt der Operation (notfallmäßig oder elektiv), laparoskopisches oder offenes Verfahren, Resektatlänge etc. Lediglich die Konfiguration und Technik der Anastomose wird als Faktor diskutiert, der das Risiko für IASC bestimmen könnte. Einige Studien behaupten, dass die Stapler Seit-zu-Seit Anastomose ein geringeres Risiko für postoperative Anastomoseninsuffizienz mit sich bringt als eine handgenähte End-zu-End Anastomose, während sich dieser Unterschied in anderen Studien nicht verifizieren ließ ²²⁸⁻²³⁰. Smedh et al. folgerten, dass primär das präoperative Management des jeweiligen Patienten – speziell enterale Ernährung, Ausschleichen von Steroiden und antibiotische Kontrolle eines septischen Zustandes – von Bedeutung sind, während die Wahl der Anastomosierungstechnik keine Rolle spielt ²³¹. Insgesamt kann man jedoch behaupten, dass der präoperative Zustand des Patienten den postoperativen Verlauf maßgeblich beeinflusst und durch die operativ-technischen Maßnahmen kaum noch beeinflusst werden kann. Tabelle 22 bietet eine Übersicht über IASC, Nicht- IASC und Risikofaktoren der größten publizierten Studien.

Tabelle 22: IASC, Nicht-IASC und Risikofaktoren in den größten publizierten Studien 189,192,193,219,222-226

Studie, Patienten-zahl, Studienzeit-raum	IASC	IASC ge-samt (%)	Nicht - IASC	Morbi-dität (%)	Mor-talität (%)	Risikofaktoren für IASC in der multivariaten Analyse
Yamamoto et al., (n=343), 1980 - 1997	<ul style="list-style-type: none"> Anastomosensuffizienz 6% intraabdomineller Abszess 10% Wundinfektion 6% enterokutane Fistel 5% 	13	<ul style="list-style-type: none"> intraabdominelle Blutung 0,5% intestinale Blutung 0,5% Ileus 1,6 Myokardinfarkt 0,2% Pneumonie 1,2% Lungenembolie 1,1% Harnwegsinfektion 0,5% 	k.A.	1,7	<ul style="list-style-type: none"> erniedrigter Albuminspiegel (p=0,04) präoperative Einnahme von Steroiden (p=0,03) intraabdomineller Abszess zum Zeitpunkt der Operation (p=0,03) intraabdominelle Fistel zum Zeitpunkt der Operation (p=0,04)
Yamamoto et al., (n=87), 1980 - 1997*	<ul style="list-style-type: none"> intraabdomineller Abszess 6,9% enterokutane Fistel 3,4% 	8	<ul style="list-style-type: none"> intraabdominelle Blutung 2,2% Wundinfektion 6,9% Harnwegsinfektion 1,1% 	k.A.	0	<ul style="list-style-type: none"> intraabdomineller Abszess und/oder Fistel zum Zeitpunkt der Operation (p=0,01)
Post et al., (n= 514), 1981 - 1989	<ul style="list-style-type: none"> Wundinfektion 3,7% intraabdomineller Abszess 1,7% Anastomosensuffizienz 2,1% 	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> intestinale Obstruktion 1,4% Blutung 0,5% V.a. Peritonitis 0,2% septische Kokitis 0,2% ZVK Infektion 0,5% Urosepsis 0,5% Pneumonie 0,9% Tiefe Beinvenenthrombose 0,2% psychiatrisch/ neurologisch 0,5% 	9,7	0,5	<ul style="list-style-type: none"> präoperative Einnahme von Steroiden (p=0,03) intraabdomineller Abszess (p=0,01)
Heimann et al., (n=130), 1978 - 1983	<ul style="list-style-type: none"> Wundinfektion 2,3% intraabdomineller Abszess 10,8% Anastomosensuffizienz 1,5% 	20	<ul style="list-style-type: none"> Urosepsis 1,5% Pneumonie 0,8% ZVK Infektion 0,8% Fieber 3,1% Obstruktion 10% Blutung 2,3% Niereninsuffizienz 2,3% Leberinsuffizienz 0,8% Lungenembolie 0,8% 	30	0	<ul style="list-style-type: none"> ausgedehnte Resektionen (p<0,05) Zahl der Voroperationen (p<0,05)
Alves et al., (n=161), 1984 - 2004	<ul style="list-style-type: none"> Anastomosensuffizienz 8% intraabdomineller Abszess 1,2% 	9	<ul style="list-style-type: none"> Wundinfektion 6,8% Blutung 1,2% Ileus 2,5% Harnwegsinfektion 3,1% Pneumonie 1,2% 	k.A.	0	<ul style="list-style-type: none"> präoperative Einnahme von Steroiden > 3 Monate intraabdomineller Abszess reduzierter Ernährungszustand rezidivierende klinische Episoden von Morbus Crohn
Dietz et al., (n= 314), 1984 - 1999*	<ul style="list-style-type: none"> intraabdomineller Abszess 2% Anastomosensuffizienz bzw. enterokutane Fistel 2% Wundinfektion 1% 	5	<ul style="list-style-type: none"> Ileus 4% Dünndarmobstruktion 1% Blutung 7% 	18	0	<ul style="list-style-type: none"> präoperativer Gewichtsverlust (p=0,004) höheres Alter (p=0,008)
Fearnhead et al. (n=100), 1978 – 2003*	k.A.	11,3	<ul style="list-style-type: none"> Dünndarmobstruktion 4,4% GI Blutung 3,8% andere 4,4% 	22,6	0,6	<ul style="list-style-type: none"> erniedrigter Albuminspiegel
Tay et al., (n=100), 1998 - 2002	<ul style="list-style-type: none"> intraabdomineller Abszess 6% Anastomosensuffizienz 4% enterokutane Fistel 4% 	11	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Colombel et al., (n=270), 1998 - 2001	<ul style="list-style-type: none"> • Wundinfektion 10% • Anastomosensuffizienz 3% • intraabdomineller Abszess 2% • extraabdominelle Infektion 7% 	19	<ul style="list-style-type: none"> • Dünndarmobstruktion 4% • GI Blutung 1% • Thrombembolie 2% • CD Rezidiv 1% 	23	0	k.A.
---------------------------------------	--	----	--	----	---	------

Die mit * gekennzeichneten Studien untersuchen IASC, Nicht-IASC und Risikofaktoren nach Strikturoplastiken, während sich die restlichen Arbeiten auf intestinale Resektionen beziehen.
k.A. - keine Angabe

5.2.1 Präoperativer Ernährungszustand

Der am häufigsten identifizierte Faktor für postoperative Morbidität ist ein schlechter präoperativer Ernährungszustand des Patienten. Niedriger Albuminspiegel und Gewichtsverlust in den letzten Wochen bzw. Monaten vor Operation sind zwei Parameter, die in den meisten Publikationen verwendet wurden, um einen schlechten Ernährungszustand zu beschreiben^{189,193,219,222,226}. Bei Dietz et al. korrelierte sogar die Höhe des Gewichtsverlustes mit der Wahrscheinlichkeit nach einer Strikturoplastik postoperative Komplikationen zu erleiden, so dass das Risiko für postoperative Morbidität von 15% bei Patienten ohne Gewichtsverlust auf 50% bei Patienten mit einem präoperativen Gewichtsverlust von 25 kg anstieg¹⁸⁹. Auch in unserer Studie war ein Gewichtsverlust > 5% während der letzten 6 Monate präoperativ statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko für IASC verbunden. Demgegenüber gelang es jedoch einem Teil der Autoren nicht, einen Zusammenhang zwischen niedrigem Albuminspiegel bzw. präoperativem Gewichtsverlust und einem gehäuftem Auftreten von IASC herzustellen^{223,227}.

Im Einzelfall könnte es nämlich schwierig sein, den Ernährungszustand der Patienten mit Hilfe der beiden Parameter objektiv einzuschätzen: Zum einen kann der Albuminspiegel durch Verordnung parenteraler Ernährung ansteigen, der Ernährungszustand des Patienten in Wirklichkeit jedoch reduziert sein. Zum anderen kann auch das Gewicht durch Einnahme von Steroiden (60% unserer Patienten nahmen präoperativ Steroide ein!) und parenterale Ernährung beeinflusst werden, so dass es beispielsweise zwar in den letzten 4 Wochen vor Operation stabil war, bei demselben Patienten jedoch in den Monaten davor stark abgefallen ist. In Kenntnis dieser Einflussfaktoren sollte sich der Arzt sehr genau mit seinen Patienten beschäftigen, um eine Mangelernährung nicht zu übersehen, auch wenn der Albuminspiegel normal und das Gewicht der Patienten stabil ist.

Obwohl es bis heute keine randomisierte Studie gibt, die zeigen konnte, dass präoperative enterale oder parenterale Ernährung zu einer Reduktion postoperativer Komplikationen bei intestinalen Resektionen von M. Crohn führt, gibt es dennoch einige Anhaltspunkte, die für ihre Wirksamkeit sprechen. Bereits 1988 zeigten Gouma et al., dass präoperative total parenterale Ernährung zu einem Verschluss enterokutaner Fisteln bei Crohn-Patienten führen konnte²³². In einer prospektiven Studie, die postoperative Komplikationen nach intestinalen Resektionen bei 42 Crohn-Patienten zwischen 1996 und 2000 analysierte, verordneten die schwedischen Untersucher Smedh et al. enterale Er-

nährung für 3-6 Wochen vor Operation bei 21 ihrer Patienten mit reduziertem Ernährungszustand. Die postoperative Komplikationsrate in dieser Studie war gering, vor allem traten keine IASC auf. Weitere Studien, die sich mit der Frage beschäftigen, ob präoperative parenterale oder enterale Ernährung zu einer Minderung postoperativer Komplikationen bei Crohn-Patienten führt, fehlen jedoch. Vor kurzem wurde aber bei Patienten, die sich einer gastrointestinalen Resektion aufgrund anderer Erkrankungen unterzogen eine Minderung der Anastomoseninsuffizienzrate um 46% berichtet, wenn sie präoperativ enteral ernährt wurden ²³³. Die Wirksamkeit enteraler Ernährung bei Crohn-Patienten wurde auch von vielen Autoren belegt, die zeigen konnten, dass enterale Ernährung bei Kindern und Erwachsenen mit akutem Schub genauso effektiv war wie Steroide, um eine kurzzeitige Remission zu erzielen ²³⁴⁻²³⁶. In der Studie von Watanabe et al. werden Patienten mit intraabdominellen Fisteln zunächst 4 Wochen parenteral bzw. enteral ernährt, bevor sie sich einer laparoskopischen Resektion unterziehen, was eine für die Krankheitsschwere der operierten Patienten verhältnismäßig niedrige Komplikationsrate von 16% zur Folge hatte ²¹⁴.

Dennoch fehlen verlässliche Daten, die die Effektivität parenteraler bzw. enteraler Ernährung hinsichtlich eines verbesserten postoperativen Outcome bei Crohn-Patienten nachweisen und es sind noch einige Fragen zu diesem Thema unbeantwortet, z. B. wann ist parenterale bzw. enterale Ernährung indiziert, wie lange sollten Patienten parenteral bzw. enteral ernährt werden, bevor sie sich der Operation unterziehen, wann sollte parenterale, wann enterale Ernährung eingesetzt werden, etc.

5.2.2 Perforierende Entzündung als Operationsindikation

Präoperativ bestehende perforierende Entzündung (intraabdomineller Abszess oder Fistel oder Konglomerattumor) gelten als Zeichen eines aggressiven Krankheitsverlaufs, die das operative Vorgehen erschweren und in der Folge zu einem schlechteren postoperativen Outcome führen können. Erwartungsgemäß konnten mehrere Studien zeigen, dass vorbestehende intraabdominelle Sepsis mit einem erhöhten Risiko für IASC verbunden ist ^{222,223}. Hulten fand eine Inzidenz von 49% postoperativer Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, die häufig mit intraabdominellem Abszess oder Fistel vergesellschaftet ist ²³⁷. Kürzliche Studien betonten die Bedeutung und Effektivität einer perkutanen Abszessdrainage, um den septischen Zustand präoperativ unter Kontrolle zu bringen ^{219,231}. Die Autoren erklärten, dass keiner ihrer Patienten mit nicht drainiertem Abszess operiert worden sei und berichteten eine IASC-Rate von 0% bzw. 9%.

In unserer Untersuchung erhielten 23 von 94 Patienten mit abdominalen, retroperitonealen oder Bauchwandabszessen präoperativ eine perkutane Drainage ohne jedoch eine statistische Verbesserung der postoperativen Ergebnisse zu bewirken. Dieser Unterschied könnte durch das unterschiedliche Zeitintervall zwischen Legen der Drainage und Operation verursacht werden. Bei Alves et al. ²¹⁹ waren die Abszesse nämlich 6-8 Wochen vor Operation drainiert worden, während in unserer Untersuchung das Zeitintervall zwischen Legen der Drainage und Operation 1-30 Tage betrug. Bei zwei unserer

Patienten, die trotz perkutaner Drainage eine IASC erlitten, lag ein Intervall von 1 und 9 Tagen zwischen Drainagelegung und Operation. Es ist zu vermuten, dass es zu einer weiteren Reduktion des septischen Zustandes kommt, wenn die Operation nach Legen der Drainage deutlich länger hinausgezögert würde. Wie Smedh et al. vorschlagen, könnte die Zeit zwischen Drainagelegung und Operation dazu genutzt werden, enterale Ernährung zu verabreichen und Steroide auszuschleichen. Auf diese Weise könnte gleichzeitig eine Reduktion des septischen Zustandes und eine Verbesserung des Ernährungszustandes erreicht werden ²³¹. Es stellt sich die Frage, ob Patienten mit präoperativer Abszessdrainage ein besseres postoperatives Outcome haben, wenn ihnen zusätzlich vor der Operation Antibiotika über einen längeren Zeitraum verabreicht werden. Bisher existieren keine Daten dazu. Ebenso gibt es keine Daten, die zeigen, ob Patienten mit präoperativ zwar entdeckten, aber für eine perkutane Drainage nicht zugänglichen Abszessen, von einer antibiotischen Therapie über einen längeren Zeitraum vor der Operation profitieren. In diesen Fällen könnte jedoch das Hinauszögern der Operation auch zu einem chronisch septischen Zustand führen, der in der Folge eine deutliche Verschlechterung des Allgemein- und Ernährungszustandes bewirkt. Deshalb favorisieren einige Autoren eine möglichst frühe Operation, wenn einmal Komplikationen, wie undrainierbare intraabdominelle Abszesse oder Fisteln aufgetreten sind, um das Risiko einer ausgedehnten Sepsis bei einem möglicherweise zusätzlich immunsupprimierten Patienten zu vermeiden ^{222,223}.

Insgesamt scheint das Vorliegen einer perforierenden Entzündung, besonders im Rahmen einer ileokolischen Resektion, den postoperativen Verlauf deutlich zu beeinflussen. Leider wird in der Literatur nicht die Variable „perforierende Entzündung“ betrachtet, sondern meist lediglich „Fisteln/Abszesse“. Die Patienten mit Konglomerattumoren, die ja formal in die Kategorie „perforating disease“ fallen, werden somit nicht in die Berechnung miteinbezogen. Dies führt erneut zu Unterschieden zwischen den Studien – während die einen lediglich „Abszesse“ als Variable nehmen, kommt in anderen „Fisteln/Abszesse“ vor ^{219,224,226}. Auch werden in einzelnen Studien eher ileokolische Resektionen analysiert, während in den anderen alle Lokalisationen eingeschlossen werden ^{219,222,223}. Unsere Daten zeigten, dass die Variable „perforierende Entzündung“ zwar für das Gesamtkollektiv keinen Einfluss auf die Morbidität hatte, doch änderte sich dies deutlich, wenn lediglich ileokolische Resektionen (also Patienten mit terminaler Ileitis) untersucht wurden.

5.2.3 Präoperative Einnahme von Steroiden

Die Mehrzahl der Patienten nimmt vor der Operation über einen bestimmten Zeitraum Steroide ein. So wurden in unserer Arbeit 60% der Patienten zum Zeitpunkt der Operation mit Steroiden behandelt. Ob die präoperative Einnahme von Steroiden die Heilung intestinaler Anastomosen verschlechtert und so einen Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate hat, wird kontrovers diskutiert. Während einige Autoren ^{219,222,223} zeigen konnten, dass präoperative Steroidtherapie mit einer höheren Inzidenz von IASC

verbunden ist, ließ sich dieser Zusammenhang in anderen Arbeiten, auch in unserer, nicht herstellen²²⁴⁻²²⁷.

Für die Diskrepanz unter den verschiedenen Autoren lassen sich mehrere mögliche Gründe finden: Zum einen könnte die Dosis der Steroide und die Dauer der Steroidbehandlung in den einzelnen Studien unterschiedlich gewesen sein. Eine verlängerte Einnahme von Steroiden in hoher Dosis kann zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes und des Ernährungsstatus führen, was eine erhöhte postoperative Komplikationsrate verursacht. Zum anderen könnte auch eine unterschiedliche Indikationsstellung sowohl für die Steroide als auch für die Operationen den Unterschied zwischen den Studien erklären. Würde der behandelnde Arzt einen Risikopatienten (perforierende Entzündung, nicht drainierter Abszess, Gewichtsverlust etc.) über einen längeren Zeitraum mit Steroiden behandeln, so würde wohl auch die Steroideinnahme statistisch zu höherer Komplikationsrate führen. Ein Patient dagegen, der in gutem Allgemeinzustand ist und eine kurze Dauer der präoperativen Verschlechterung aufweist, wird auch trotz kurzfristiger Steroideinnahme immer noch ein niedriges postoperatives Risiko haben. Die Variable „Steroideinnahme“ würde somit ihre statistische Bedeutung verändern.

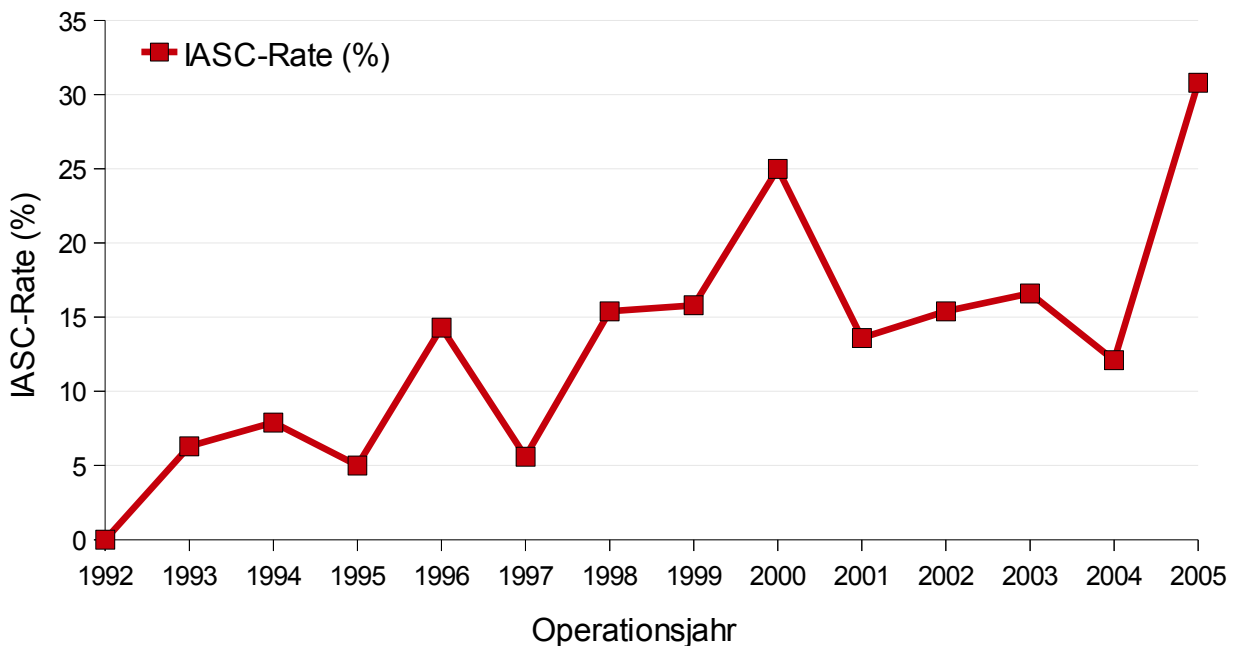
Letztendlich muss der Chirurg entscheiden, ob er die Operation hinauszögert, um den Patienten frei von Steroiden zu bekommen oder ob er jegliche Verzögerung der Resektion vermeiden will. Unsere Studie zeigte eine signifikant erhöhte Inzidenz postoperativer IASC bei Patienten mit lang andauernder präoperativer Symptomatik. Deshalb könnte möglicherweise bei Patienten, die in gutem Allgemein- und Ernährungszustand sind, eine frühe Operation wichtiger sein als zeitaufwendiges Ausschleichen der Steroide. Ist der Patient jedoch bereits in schlechtem Zustand, sollte eine Operation hinausgezögert werden und die Steroide ausgeschlichen werden. Diese Zeit kann dazu genutzt werden, enterale oder parenterale Ernährung sowie Antibiotika zu verabreichen.

Yamamoto et al. konnten zeigen, dass die IASC-Rate umso höher ist, je mehr Risikofaktoren ein Patient präoperativ hat. Dies bedeutet, dass ein Patient mit erniedrigtem Albuminspiegel, präoperativer Steroideinnahme sowie intraabdominellem Abszess oder Fistel ein Risiko für postoperative Komplikationen von 50% hat, während ein Patient mit keinem dieser Risikofaktoren eine Wahrscheinlichkeit von 5% für postoperative IASC hatte²²².

5.2.4 Zunehmender Einsatz konservativer Therapiestrategien

Ein überraschendes und gleichzeitig Besorgnis erregendes Ergebnis unserer Studie war die Tatsache, dass Patienten, die zwischen 2000 und 2005 operiert wurden in der univariaten Analyse ein signifikant höheres Risiko für IASC hatten als Patienten, deren Operation von 1992 bis 1999 stattfand (Abbildung 12).

Abbildung 12: Entwicklung der IASC-Rate 1992-2005.



Es ließen sich nur zwei Faktoren finden, die in den beiden Zeiträumen unterschiedlich waren: Zum einen wurden nach 2000 die ileokolischen Anastomosen vermehrt in Seit-zu-Seit Technik angelegt, während vor 2000 ausschließlich End-zu-End Technik angewendet wurde. Zum anderen wurden nach 2000 vermehrt Immunsuppressiva, topische Steroide und Infliximab zur medikamentösen Behandlung von M. Crohn verwendet. Während zwischen 2000 und 2005 41% der Patienten mit einem dieser Medikamente behandelt wurden, waren es vor 2000 lediglich 23% der Patienten ($p=0,0003$). Beide Faktoren, sowohl die Anastomosentechnik als auch die Einnahme von Immunsuppressiva bzw. topischen Steroiden hatten jedoch in der univariaten Analyse keinen Einfluss auf die Inzidenz der IASC, so dass wir sie nicht für die erhöhte Morbidität im späteren Studienzeitraum verantwortlich machen konnten. Auch in den Arbeiten von Tay und Colombel et al. war die präoperative Einnahme von Immunsuppressiva bzw. Infliximab nicht mit einer erhöhten postoperativen Morbidität verbunden^{224,225}.

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden mehrere neue konservative Behandlungsstrategien für die Therapie von M. Crohn eingeführt. Zu Beginn der 90er Jahre wurde die endoskopische Ballondilatation zur Dehnung narbiger Stenosen eingeführt²³⁸. Wenige Jahre später folgte mit Budesonid ein topisches Steroid, das bei geringen Nebenwirkungen eine hohe Wirkstoffkonzentration an der entzündeten Darmschleimhaut ermöglicht und häufig für die Langzeitbehandlung eingesetzt wird²³⁹. Schließlich wurden die Immunsuppressiva Azathioprin und 6-Mercaptopurin²⁴⁰, Methotrexat¹²⁸, Cyclosporin A und FK 506²⁴¹ eingeführt, zuletzt kamen vor knapp 3 bzw. 10 Jahren die Anti-Tumornekrosefaktoren Adalimumab und Infliximab auf den Markt¹³⁵. Man entwickelte Therapieschemen, die abhängig von der Schwere des Befalls einen stufenweisen Einsatz der

genannten Medikamente empfehlen. Werden diese Behandlungsstrategien bei einem Patienten angewendet, dessen Zustand eine Operation erfordert (vor allem Patienten mit perforierender Entzündung), führt dies zu einer deutlichen Verzögerung der operativen Therapie, da die meisten dieser Zeit erfordern. Wie oben dargestellt kann beispielsweise bei einer Therapie mit Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin ein klinischer Effekt erst nach 3 Monaten erwartet werden. Unterstützt durch das hohe Risiko dieser Patienten, ein postoperatives Rezidiv zu erleiden, gingen viele Ärzte dazu über, die konservative medikamentöse Therapie zu maximieren und die Operation so lange wie möglich hinauszuzögern²²⁵. Es zeigte sich, dass nach 2000 51% unserer Studienpatienten Budesonid, Immunsuppressiva oder Infliximab und 36% mehr als ein Crohn-Medikament einnahmen, wenn eine Operation mehr als 5 Monate nach Beginn therapierefraktärer Schübe durchgeführt wurde. In der Studie von Alves et al. erhöhten rezidivierende klinische Episoden von M. Crohn signifikant das Risiko für IASC bei Patienten, die sich erstmalig einer Ileozökalresektion unterzogen²¹⁹. Wiederholte Versuche konservativer Behandlung bestehend aus verschiedenen Therapiestrategien bei einem Patienten, der bereits stenosierende oder perforierende Komplikationen entwickelt hat und bei dem damit eine frühe Operation notwendig wäre, könnten in dieser Studie zu rezidivierenden klinischen Episoden von M. Crohn geführt haben, was die postoperative Komplikationsrate deutlich erhöhte. Die Variable „rezidivierende klinische Episoden von M. Crohn“ in der Studie von Alves et al. ist gleichzusetzen mit „Dauer der präoperativen Symptome“, die in unserer Studie verwendet wurde. Cosnes et al. zeigten, dass der Einsatz von Immunsuppressiva weder mit einem geringeren Bedarf intestinaler Operationen noch mit einem geringeren Auftreten stenosierender oder perforierender intestinaler Komplikationen verbunden ist²⁴².

Diese Aussage wird durch die aktuellen Studien über den Einsatz der TNF- α -Antikörper Infliximab, Adalimumab etc. neu diskutiert. Die Studie von Schnitzler et al. zeigte einen reduzierten Bedarf an intestinalen Resektionen bei Patienten, die mit Infliximab behandelt wurden²⁴³. Möglicherweise wird jedoch durch eine Therapie mit Infliximab die Operation lediglich um Monate bis Jahre verzögert, jedoch nicht verhindert. Auch werden in der Studie keine Daten zu der postoperativen Morbidität im Vergleich zu den Patienten, die kein Infliximab erhielten, aufgezeigt. Auch unklar ist, ob der Effekt der Verschiebung des Operationszeitpunktes gleich bei Patienten mit Crohn-Colitis und Ileitis ist. Bei den erstgenannten ist die Therapierefraktärität mit die häufigste Operationsindikation, während bei Ileitis-Patienten dies meist die stenosierenden oder perforierenden Komplikationen sind.

Das Hinauszögern der operativen Therapie kann lediglich dann als Erfolg betrachtet werden, wenn diese ohne Erhöhung der postoperativen Morbidität einhergeht. Insbesondere, da das Auftreten postoperativer Komplikationen erheblich den gesamten Verlauf der Erkrankung beeinflusst, wie unsere Daten deutlich zeigen konnten. Weitere Studien fehlen, die die Bedeutung von TNF- α -Antikörpern in diesem Zusammenhang untersuchen.

5.2.5 Technik und Konfiguration der Anastomose

Die Technik und Konfiguration der Anastomose ist die einzige operative Variable, deren Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate in der Literatur kontrovers diskutiert wird. In den letzten Jahren wurde in der kolorektalen Chirurgie zunehmend, sowohl für benigne als auch für maligne Erkrankungen, Staplertechnik zur ileokolischen Anastomosierung eingesetzt ²²². 1993 zeigte eine der größten prospektiv randomisierten Studien mit 440 Patienten, die sich einer Hemikolektomie rechts aufgrund eines kolorektalen Karzinoms unterzogen, eine signifikant geringere Insuffizienzrate bei gestapelter Anastomose als bei handgenähter ²⁴⁴. Einige Studien behaupten, dass die ileokolische Anastomose mit Stapler auch bei M. Crohn ein geringeres Risiko für postoperative Anastomoseninsuffizienz mit sich bringt und geben Insuffizienzzraten von 4 - 6,5% bei gestapelter vs. 17,1 - 21% bei handgenähter Anastomose an ^{245,246}. Neben der geringeren Anastomoseninsuffizienzrate werden als mögliche Vorteile der Staplingmethode die kürzere Operationszeit, eine geringere Kontamination sowie niedrigere Insuffizienzzraten auch bei weniger erfahrenen Operateuren genannt ^{222,247}.

Hinsichtlich der Konfiguration der Anastomose wird die Seit-zu-Seit Technik von einigen Autoren gegenüber der End-zu-End Technik wegen der geringeren Anastomoseninsuffizienzrate bevorzugt ^{228,229}. In keiner dieser sowie auch in den Arbeiten, die die Staplertechnik favorisieren, wurde jedoch die präoperative Situation des Patienten betrachtet, d.h. die bisher diskutierten Risikofaktoren wie präoperative Steroideinnahme, Ernährungszustand und Vorliegen perforierender Entzündung wurden nicht berücksichtigt. Darüber hinaus wurde bei der Berechnung der Einflussfaktoren für die postoperative Morbidität keine multivariate Analyse verwendet. Auch wurde hier nicht über die chirurgische Rezidivrate berichtet, so dass die möglicherweise kurz poststationär auftretenden Komplikationen nicht in die Kalkulation eingeschlossen wurden. Ebenso fällt in manchen Studien eine – im Vergleich zu den berichteten Anastomosenkomplikationen – relativ hohe Rate an anderen Komplikationen (Nicht-IASC) auf. So wurde in der Studie von Resegotti et al. eine Leckagerate von 2% nach gestapelter ileokolischer Anastomose berichtet, doch liegt die Gesamtmorbidität bei 13% ²²⁸, sprich, es traten deutlich mehr Nicht-IASC als IASC auf. In der Studie von Lowney et al. fand sich eine noch größere Diskrepanz (2% bzw. 26%) ²⁰⁶, so auch bei Milsom (3% bzw. 23%) ²¹⁶. Auch in der mehrfach genannten schwedischen Studie von Smedh et al. ²³¹ fiel bei gestapelten ileokolischen Anastomosen die gleiche Diskrepanz auf – 0% Anastomosenkomplikation, doch 20% Gesamtmorbidität. Alle erwähnten Studien stehen im Gegensatz zu unserer Beobachtung: im eigenen Patientengut fand sich eine IASC- (in den allermeisten Fällen Anastomosenkomplikationen) Rate von 14% und eine Gesamtmorbidität von 19%. Dieses Verhältnis zwischen den IASC und Nicht-IASC scheint realistischer zu sein, da es sich bei den meisten Crohn-Patienten um junge, sonst gesunde Patienten handelt. Hier wäre ein derart gehäuftes Auftreten von Pneumonien, kardialen Komplikationen und Harnwegsinfektionen ungewöhnlich.

Dementsprechend existieren in der Literatur auch zahlreiche Studien, die das Gegenteil behaupten und keinen Unterschied in der Anastomoseninsuffizienzrate zwischen gestapelter und handgenähter sowie zwischen Seit-zu-Seit und End-zu-End Technik fanden^{222,230,231}. Auch in unserer Arbeit ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen Seit-zu-Seit und End-zu-End Anastomose hinsichtlich dem Risiko für IASC feststellen. Es zeigte sich zwar eine signifikant höhere IASC-Rate bei Anastomosen, die in End-zu-Seit Technik angelegt wurden, doch verschwand der Unterschied in der multivariaten Analyse, so dass hier wohl ein rein statistisches Phänomen vorliegt, da nur 11 Patienten eine Seit-zu-End Anastomose erhielten.

Vorangegangene Studien belegen, dass die Zahl der angelegten Anastomosen keinen Einfluss auf die postoperative Morbidität hat^{222,223}. Dies bedeutet, dass mehrere Anastomosen in einem Eingriff angelegt werden können ohne zusätzliches Risiko für IASC. Wir konnten lediglich einen Trend zu erhöhter IASC-Rate nachweisen, wenn in einem Eingriff 2 Anastomosen angelegt wurden. Dieser ließ sich jedoch bei mehr als 2 Anastomosen vermutlich aufgrund der kleinen Zahlen nicht weiterverfolgen. Ebenso konnten in unserer Arbeit wie auch bei anderen^{222,223} Kolon- und Dünndarmanastomosen mit demselben Grad an Sicherheit angelegt werden, so dass auch die Lokalisation der Anastomose keine Bedeutung für die postoperative Morbidität hatte.

Trotz zahlreicher Diskussionen über die richtige Anastomosierungstechnik und -konfiguration können wir uns der Arbeit von Smedh et al. anschließen. Diese behaupten, dass primär das präoperative Management des jeweiligen Patienten – speziell enterale Ernährung, Ausschleichen von Steroiden und antibiotische Kontrolle eines septischen Zustandes – entscheidend ist, während die Wahl der Anastomosierungstechnik wohl nur eine untergeordnete Rolle spielt²³¹.

5.3 Langzeitergebnisse

Die Kenntnis der Langzeitprognose von M. Crohn ist von enormer Bedeutung sowohl für den Patienten als auch für den behandelnden Arzt. Dennoch gibt es nur wenige Studien, die sich mit dem Langzeitüberleben von Crohn-Patienten beschäftigen und es herrscht eine deutliche Unsicherheit, ob M. Crohn mit einer erhöhten Mortalität gegenüber der Normalbevölkerung assoziiert ist oder nicht. Während einige Studien eine erniedrigte Lebenserwartung bei Crohn-Patienten berichteten^{88,248-252}, ließ sich diese in anderen Studien nicht nachweisen²⁵³⁻²⁵⁷. Die zuletzt genannten Studien waren meist sehr klein (weniger als 100 Todesfälle). Betrachtet man alle Studien, die eine erniedrigte Lebenserwartung für Crohn-Patienten angaben, zusammen, zeigt sich ein relatives Risiko für Crohn-Patienten zwischen 1,3 und 1,8 eine erniedrigte Lebenserwartung zu haben. Daher kann man annehmen, dass, wenn es eine erniedrigte Lebenserwartung für Patienten mit M. Crohn gibt, der Unterschied zur Normalbevölkerung relativ gering ist²⁵⁸. Auch bei Jess et al. zeigt sich, dass die 10-, 20-, 30- und 40-Jahres Überlebensraten nach Diagnose von M. Crohn verglichen mit der Normalbevölkerung nur geringfügig vermindert waren: Das kumulative Überleben unter Crohn-Patienten lag bei 91% (versus 94% in der Normalbevölkerung) nach 10 Jahren, bei 82% (versus 86% in der Normalbevölkerung) nach 20 Jahren, bei 73% (versus 74% in der Normalbevölkerung)

nach 30 Jahren und bei 48% (versus 61%) nach 40 Jahren. In der Studie wurden 56 Todesfälle erfasst, 38 davon waren nicht Crohn-assoziiert. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des Todes lag bei > 70 Jahren ⁸⁷. In unserer Studie zeigte sich eine 10-, 20-, 30- und 40-Jahres Überlebensrate von 99%, 96%, 84% und 84% seit Erstmanifestation der Erkrankung. Allerdings ist zu bemerken, dass wir hier keine populationsbasierte Studie präsentieren, sondern lediglich eine Patientengruppe, die Operationen unterzogen wird. Das mediane Alter zum Zeitpunkt des Todes lag bei 54 Jahren (also um 20 Jahre weniger als in den populationsbasierten Studien). Lediglich 4 von 14 Todesursachen waren nicht Crohn-assoziiert.

Einige Studien konnten Risikofaktoren identifizieren, die mit einer erniedrigten Lebenserwartung bei Crohn-Patienten verbunden waren. Wolters et al. fanden, dass Alter bei Diagnose ≥ 40 Jahre, Crohn-Colitis bei Diagnose und ein nicht perforierender, nicht stenosierender Befall mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden waren ²⁵². In der multivariaten Analyse blieb lediglich Alter bei Diagnose ≥ 40 Jahre statistisch signifikant mit erhöhtem Risiko assoziiert. In der Arbeit von Jess et al. waren demgegenüber junges Alter (< 50 Jahre) bei Diagnose und weibliches Geschlecht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden ⁸⁷. Bei Probert et al. hatten Patienten mit Crohn-Colitis bei Diagnose ein erhöhtes Mortalitätsrisiko ²⁵³. Übereinstimmend mit anderen Autoren fanden wir in unserer Studie, dass höheres Alter (> 30 Jahre) bei Diagnose ^{250,252} statistisch hoch signifikant mit einer erniedrigten Überlebensrate verbunden war.

Studien, die die Lebensqualität von Patienten mit M. Crohn analysieren, zeigen, dass es eine Hauptsorge von Crohn-Patienten ist, irgendwann in ihrem Leben ein Stoma zu erhalten ²⁵⁹. Es existieren nur wenige Daten, die sich mit dem stomafreien Überleben von Crohn-Patienten beschäftigen. Post et al. berichteten ein kumulatives Risiko von 41% für ein temporäres Stoma und 14% für ein permanentes Stoma nach 20 Jahren ⁸⁹. In unserer Arbeit ergaben sich ähnlich Werte zum stomafreien Überleben: das Risiko irgendwann im Laufe der Erkrankung ein Stoma zu bekommen, betrug 10 und 20 Jahre nach Beginn der Erkrankung 13% bzw. 29%. Prognostisch bedeutsam scheint die Lokalisation der Erkrankung. So werden perianale Fisteln oder Abszess, rektale Entzündung und Crohn-Colitis als Faktoren genannt, die mit einem erhöhten Risiko für den Bedarf eines Stomas verbunden sind ^{89,260}. Michelassi et al. zeigten, dass bei Patienten mit Crohn-Colitis in nur einem Drittel der Fälle eine primäre Anastomose durchführbar war, während die restlichen zwei Drittel ein temporäres oder permanentes Stoma benötigten ²⁶⁰. Auch in unserer Arbeit war vor allem die Crohn-Colitis statistisch signifikant mit dem Risiko assoziiert, Stomaträger im Laufe der Erkrankung zu werden.

Bereits 1932 erkannten die Erstbeschreiber Crohn, Ginzburg und Oppenheimer die Rezidivneigung der Erkrankung ^{2,9}. Entscheidend bei der Betrachtung postoperativer Rezidivraten ist jedoch, welche Kriterien verwendet werden, um den Begriff Rezidiv zu definieren. So fanden Rutgeerts et al. bereits ein Jahr nach Operation bei 73% der Patienten Schleimhautläsionen in der Endoskopie (endoskopisches Rezidiv), von denen aber lediglich 20% Symptome aufwiesen (klinisches Rezidiv). 3 Jahre nach der Operation

stieg die endoskopische Rezidivrate auf 85% und 34% der Patienten hatten Symptome⁸¹. Die klinischen postoperativen Rezidivraten werden in der Literatur mit 17-60% nach 5 Jahren, 32-76% nach 10 Jahren und 72-73% nach 20 Jahren angegeben²⁶¹⁻²⁶³.

Besonders gravierend und einschneidend für den Patienten und seinen behandelnden Arzt ist jedoch der Bedarf einer erneuten Operation. So war der Begriff „Rezidiv“ in unserer wie auch in zahlreichen anderen Arbeiten^{260,261,264,265} als Bedarf einer erneuten intestinalen Resektion definiert (also „chirurgisches Rezidiv“). Fast die Hälfte aller Patienten, die in den ersten 10 Jahren nach Diagnose operiert wurde, benötigt eine erneute Resektion nach 15 Jahren²⁶³. Im Durchschnitt unterzieht sich ein Patient im Laufe des Lebens etwa 2,5 intestinalen Resektionen^{265,266}. Das Rezidiv tritt dabei gewöhnlich an der Stelle der Anastomose oder proximal davon auf und zeigt sich bei einem wesentlichen Teil der Patienten als perforierende Erkrankung²⁶⁶⁻²⁶⁸. Ein postoperatives chirurgisches Rezidiv tritt somit sehr häufig im Krankheitsverlauf von M. Crohn auf und stellt ein zentrales Problem im Management der Erkrankung dar.

Die von den meisten Autoren berichteten postoperativen chirurgischen Rezidivraten liegen nach 3 Jahren zwischen 18% und 30%, nach 5 Jahren zwischen 11% und 33%, nach 10 Jahren zwischen 20% und 57%, und nach 20 Jahren zwischen 46% und 55% (Tabelle 23)^{260,261,264,265,269-271}.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Auftreten eines chirurgischen Rezidivs ermittelt. Dies hat sowohl eine logische (es handelt sich hier um eine Analyse der **chirurgischen** Therapie), als auch eine pragmatische Ursache: In einer retrospektiven Analyse können die klinischen und endoskopischen Rezidive nicht objektiv ermittelt werden. Die Tatsache, ob ein Patient erneut eine Darmresektion erhielt oder nicht, kann dagegen mit einer sehr hohen Glaubwürdigkeit erfasst werden. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs betrug in unserer Studie 56 Monate. Die kumulativen 5- und 10-Jahres postoperativen Rezidivraten lagen bei 21% bzw. 40%. Die Ergebnisse unserer Studie entsprechen also den vergleichbaren Arbeiten. In der Literatur existieren jedoch hauptsächlich Arbeiten, deren Untersuchungszeiträume in den 80er und 90er Jahren liegen (Tabelle 23). Es liegen jedoch kaum Daten vor, die sich mit der Rezidivrate dieses oder des vergangenen Jahrzehnts beschäftigen, so dass ein direkter Vergleich schwierig ist. Trotzdem scheint der Bedarf an wiederholten Darmresektionen in den letzten Jahrzehnten kaum niedriger geworden zu sein.

Tabelle 23: 3-, 5- und 10-Jahres chirurgische Rezidivrate nach intestinalen Resektionen bei M. Crohn in den größten publizierten Studien ^{260,261,264,265,270,271}

Studie	Studien- zeitraum	3-Jahres Rezidivrate (%)	5-Jahres Rezidivrate (%)	10-Jahres Rezidivrate (%)
Michelassi et al. (n = 639)	1970-1988		20	34
Post et al. (n=689)	1981-1994		24	41
Borley et al. (Metaanalyse aus 8 Studien)	1980-1994		11 - 32	20 – 44
Borley et al. (n=281)	1986-2000		33	57
Avidan et al. (n=88)	1991-2002	30		
Moskovitz et al. (n=92)	1993-1996	22		
eigene Ergebnisse (n=282)	1992-2005	13	21	40

5.4 Einfluss einzelner Faktoren auf die Rezidivrate

Zahlreiche Autoren beschäftigten sich in ihren Publikationen mit der Suche nach Faktoren, die das Risiko für das Auftreten eines postoperativen Rezidivs erhöhen könnten. Mittlerweile wurde eine Fülle solcher Faktoren untersucht, allerdings ist festzustellen, dass unter den Autoren deutliche Uneinigkeit über die Bedeutung einzelner Variablen herrscht. Sicherlich wird die Gewichtung einzelner Faktoren schwieriger, wenn in verschiedenen Publikationen unterschiedliche Endpunkte kalkuliert werden, nämlich die klinischen, die endoskopischen und die chirurgischen Rezidive. Möglicherweise bestehen hier eben unterschiedliche Risikofaktoren.

Nos et al. versuchten in ihrem Review die Risikofaktoren für postoperatives Rezidiv in folgende zwei Kategorien einzuteilen: Die erste Kategorie umfasste Patienten- bzw. Krankheitscharakteristika, z. B. Alter, Geschlecht, Familienanamnese etc. Diese bestehen bereits, wenn der Patient Kandidat für eine Operation wird. In die zweite Kategorie fallen operationsbezogene Faktoren, z. B. Anastomosenkonfiguration, Resektatlänge etc. Diese sind durch die Entscheidung des Chirurgen beeinflussbar ^{268,272}.

Nachfolgend soll eine Auswahl von 12 Faktoren daraufhin untersucht werden, ob sie einen Einfluss auf das Auftreten eines postoperativen chirurgischen Rezidivs haben.

Patientencharakteristika

Ob das *Alter bei Beginn der Erkrankung* an M. Crohn einen Einfluss auf die postoperative chirurgische Rezidivrate hat, wurde in vielen Studien untersucht. Während einige einen deutlichen Zusammenhang zwischen jungem Alter (< 20 Jahre bzw. < 25 Jahre)

bei Krankheitsbeginn und erhöhtem Rezidivrisiko herstellen konnten ^{265,273,274}, gelang dies in anderen Studien nicht ²⁶⁰ oder sie kamen sogar zu gegenteiligem Ergebnis ²⁷⁵. Demzufolge scheint das Alter bei Erkrankungsbeginn kein definitiver Risikofaktor für postoperatives Rezidiv zu sein.

Ähnlich verhält es sich mit dem *Geschlecht* des Patienten: Einerseits behaupten einzelne Studien, dass Frauen, insbesondere wenn sie rauchen, ein erhöhtes chirurgisches Rezidivrisiko haben verglichen mit männlichen Rauchern ²⁶⁵. Umgekehrt findet man aber auch in der Literatur, dass Männer, wenn sie sich einer Proktokolektomie unterziehen – verglichen mit Frauen – ein erhöhtes Risiko für ein chirurgisches Rezidiv im verbleibenden Dünndarm haben ¹⁶⁵. Dennoch konnte die Mehrzahl der Studien, wie auch unsere Arbeit, keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich der chirurgischen Rezidivrate feststellen ²⁶⁰.

Schon bei der Betrachtung von Ätiologie und Pathogenese des M. Crohn wurde in unserer Arbeit beschrieben, welcher Stellenwert dem *Rauchen* bei der Entstehung von M. Crohn zugesprochen wird. So ist es nicht erstaunlich, dass Sutherland et al. bereits 1990 als erste auch eine signifikant höhere 5- und 10- Jahres chirurgische Rezidivrate für Raucher (36% bzw. 70%) verglichen mit Nichtrauchern (20% und 41%) nachweisen konnten ($p=0,007$) ²⁷⁶. Zahlreiche weitere Untersuchungen bezüglich des Rauchens als Risikofaktor für postoperatives Rezidiv konnten belegen, dass Raucher ein signifikant erhöhtes Risiko für endoskopische, klinische und vor allem chirurgische Rezidive haben ^{58,277-283}. In unserer Arbeit gelang es nicht – wie auch in wenigen anderen Studien ^{284,285} – Rauchen als Risikofaktor für postoperatives chirurgisches Rezidiv zu identifizieren. Als mögliche Ursache dessen kann über das Problem der Recall bias in retrospektiven Arbeiten nachgedacht werden. Außerdem besteht möglicherweise eine Dosis-Abhängigkeit, die in unserer und anderen Arbeiten nicht untersucht wurde ²⁶¹.

Post et al. sehen den negativen Einfluss des Rauchens auf das postoperative Rezidiv als gesichert an ⁸⁰. Zumal ein Teil der Autoren sogar eine Dosis-Wirkungsbeziehung nachweisen konnte: Sie fanden, dass die chirurgische Rezidivrate bei starken Rauchern (> 10 bzw. 15 Zigaretten/Tag) statistisch signifikant höher war verglichen mit Patienten, die weniger als 10 bzw. 15 Zigaretten pro Tag rauchten ^{58,276,277}.

Zwei Studien verglichen den Einfluss von Rauchen auf die chirurgische Rezidivrate zwischen Frauen und Männern ^{276,279}. Beide konnten zeigen, dass Frauen, die rauchen ein deutlich höheres Rezidivrisiko haben als Männer, die rauchen (84% versus 44%).

Aufgrund dieser Erkenntnisse sollte der behandelnde Arzt seine Patienten darüber aufklären, dass Rauchen signifikant das chirurgische Rezidivrisiko nach einer Operation erhöht, vor allem bei Frauen und schweren Rauchern und sie dazu ermutigen, mit dem Rauchen aufzuhören ^{286,287}.

Ob die *Einnahme oraler Kontrazeptiva* einen Risikofaktor für postoperatives chirurgisches Rezidiv darstellt, wurde in unserer wie auch in zahlreichen anderen Arbeiten nicht untersucht. Sutherland et al. ²⁸⁸ untersuchten vor mehr als 15 Jahren den Einfluss oraler

Kontrazeptiva auf die chirurgische Rezidivrate, konnten aber keine Assoziation feststellen. Letztendlich sind weitere Untersuchungen erforderlich, um eine Aussage über den Einfluss oraler Kontrazeptiva auf die Rezidivrate treffen zu können.

Unsicherheit herrscht auch darüber, ob eine *positive Familienanamnese* hinsichtlich chronisch entzündlicher Darmerkrankungen einen Einfluss auf die postoperative Rezidivrate der Patienten hat. Die Ergebnisse sind kontrovers. Während Ryan et al. fanden, dass Patienten mit positiver Familienanamnese eine höhere Rezidivrate haben, konnten Chardavoyne et al. und wir keinen Einfluss dieser auf die chirurgische Rezidivrate feststellen ^{286,289}.

Krankheitscharakteristika

Gegensätzliche Meinungen existieren auch darüber, ob die *Dauer der Erkrankung vor der Operation* einen Einflussfaktor für das Auftreten eines postoperativen Rezidivs darstellt. Die meisten Untersuchungen zu diesem Thema beschreiben keinen Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und chirurgischem Rezidivrisiko ²⁹⁰. Yamamoto vermutet, dass ein kurzes Intervall zwischen Erkrankungsbeginn und erster Operation mit einem aggressiveren Krankheitstyp verbunden sein könnte und in der Folge zu einem früheren Rezidiv führt ²⁹¹. Demgegenüber zeigen Lautenbach et al., dass ein längerer präoperativer Verlauf einen signifikanten Risikofaktor für ein frühes postoperatives chirurgisches Rezidiv in der multivariaten Analyse darstellt ²⁸⁵. Noch genauer unterscheiden Chardavoyne et al. - sie behaupten, dass Patienten mit einer präoperativen Krankheitsdauer zwischen 3 und 10 Jahren das höchste Risiko für ein postoperatives Rezidiv haben ²⁸⁹.

In unserer Untersuchung fand sich kein Unterschied in der chirurgischen Rezidivrate zwischen den Patienten mit einer Krankheitsdauer von < 5 Jahren und > 5 Jahren. Allerdings konnte doch ein signifikanter Unterschied in diesen beiden Gruppen zugunsten der Patienten mit längerer Krankheitsdauer beobachtet werden, wenn die Berechnung nur bei Patienten mit Crohn-Colitis durchgeführt wurde ($p=0,02$. Daten nicht gezeigt). Möglicherweise bestehen Unterschiede zwischen den Studien aufgrund der Tatsache, dass verschiedene Krankheitslokalisationen und -phänotypen in verschiedenen Proportionen vermischt werden.

Kontrovers wird die Bedeutung *vorhergehender intestinaler Resektionen* als Risikofaktor für postoperatives Rezidiv diskutiert. Heimann et al. konnten zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied in der klinischen Rezidivrate zwischen voroperierten Patienten und Patienten mit Erstoperation finden, zeigten jedoch, dass Patienten mit 3 oder mehr Voroperationen eine deutlich höhere symptomatische Rezidivrate nach 5 Jahren hatten als Patienten mit weniger als 3 Voroperationen (71% versus 49%) ²⁶². Ähnlich fanden Nygaard et al. eine Tendenz zu erhöhter Rezidivrate bei Patienten, die sich in der Vorgeschichte mehr als einer Operation unterziehen mussten verglichen mit denen, die nur einmal voroperiert waren ²⁹². Eine statistische Signifikanz wurde jedoch bisher nur in der Studie von Esaki et al. erreicht. Diese konnten in der multivariaten Analyse zeigen, dass

Patienten, die sich in der Vorgeschichte einer intestinalen Resektion wegen M. Crohn unterziehen mussten eine signifikant höhere symptomatische Rezidivrate (gemessen am CDAI) hatten als Patienten, die nicht voroperiert waren ²⁹³. Allerdings handelte es sich in diesen Studien stets um klinische und nicht um chirurgische Rezidivrate.

In unserer Auswertung zeigten Patienten, die bereits voroperiert waren eine hoch signifikant erhöhte chirurgische Rezidivrate. Patienten, die sich in der Vorgeschichte bereits einer oder mehreren intestinalen Resektionen unterziehen mussten, hatten eine 5-Jahres chirurgische Rezidivrate von 32%, während nach Erstoperation eine 5-Jahres chirurgische Rezidivrate von 16% festgestellt werden konnte ($p=0,0001$). Dies würde bedeuten, dass Crohn-Patienten, wenn sie ein chirurgisches Rezidiv erleiden und sich einer zweiten intestinalen Resektion unterziehen müssen, eine deutlich schlechtere Prognose auch nach dem aktuellen Eingriff haben. Dennoch darf man nicht vergessen, dass einige andere Untersuchungen, die ebenfalls die chirurgische Rezidivrate untersuchten, zu dem Ergebnis kamen, dass Voroperationen keinen Einfluss auf die Rezidivrate haben ^{192,294}.

Auch hier besteht womöglich ein Unterschied zwischen den Patienten mit Ileitis und Crohn-Colitis. Bei den Patienten mit Crohn-Colitis würde eine Proktokolektomie oder eine Kolektomie mit Ileostoma zwangsläufig eine mögliche Rezidivrate auf $< 10\%$ reduzieren, da diese Patienten nur noch selten einen chirurgisch relevanten Dünndarmbefall aufweisen ^{158,160}. Bei Patienten mit terminaler Ileitis und multiplen Stenosen im proximalen Dünndarm ist die potenzielle Zahl der chirurgischen Rezidive praktisch unbegrenzt. Leider beschäftigen sich keine Studien mit der Fragestellung, ob es Unterschiede bei voroperierten Crohn-Colitis und Ileitis-Patienten bezüglich des chirurgischen Rezidivrisikos gibt. In der Tat fanden wir, dass die Variable „Voroperation“ ihre prognostische Bedeutung verlor, wenn lediglich Crohn-Colitis Patienten in die Kalkulation eingeschlossen wurden ($p=0,08$).

Auch die anatomische *Lokalisation der Erkrankung* wird von einigen Autoren als Risikofaktor für postoperatives Rezidiv diskutiert. Dabei werden meist die drei Hauptstellen des intestinalen Befalls – Dünndarm, Dickdarm und ileokolische Region unterschieden. Wiederum sind die Ergebnisse uneinheitlich: Ein großer Anteil der Veröffentlichungen sieht keinen Einfluss der einzelnen Befallsmuster auf die postoperative chirurgische Rezidivrate ^{156,270,290}. Andere jedoch betrachten eine bestimmte Lokalisation der Erkrankung als Risikofaktor für Rezidiv. Meist kommen diese zu dem Ergebnis, dass das chirurgische Rezidivrisiko am höchsten bei ileokolischem Befall und am niedrigsten bei Kolonbefall ist ^{199,260,295}. Es finden sich jedoch auch Studien, die behaupten, dass Patienten mit alleinigem proximalen Dünndarmbefall ^{264,265,296} oder mit alleinigem Dickdarmbefall ^{289,297} das höchste chirurgische Rezidivrisiko haben. Andere geben an, dass nur ein Befall des Duodenums oder Jejunums ein Risikofaktor ist ^{298,299}. Eine statistische Signifikanz konnte für alleinigen proximalen Dünndarmbefall und für alleinigen Dickdarmbefall nachgewiesen werden ^{264,289}. Michelassi et al. betonten, dass nur die Zahl der betroffenen Stellen ein unabhängiger Risikofaktor für postoperatives chirurgisches Rezidiv ist ²⁶⁰. Wie Yamamoto feststellt, scheint jedoch die „anatomische Lokalisation der Erkrankung“ al-

lein als Risikofaktor für postoperatives chirurgisches Rezidiv nur von begrenztem Wert in der klinischen Praxis zu sein ²⁹¹.

Ob es eine Beziehung zwischen dem *Krankheitsphänotyp* des M. Crohn und postoperativem Rezidiv gibt, wurde in mehreren Studien untersucht. Eine der ersten und gleichzeitig meist diskutierten Studien, stammt von Greenstein et al. Sie unterscheiden einen perforierenden und einen nicht perforierenden Typ des M. Crohn und kommen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit perforierendem Verlauf statistisch signifikant früher ein chirurgisches Rezidiv erleiden als Patienten mit nicht perforierender Erkrankung ^{84,300}. Nachfolgend berichteten auch Aeberhard, Lautenbach, Hofer, Avidan et al., dass Patienten mit perforierendem Typ einen aggressiveren Verlauf zeigen und häufiger ein postoperatives chirurgisches Rezidiv erleiden als Patienten mit nicht perforierendem Typ ^{270,285,301,302}. Diese Ergebnisse konnten jedoch in anderen Studien nicht bestätigt werden ^{265,303}. Auch in unserer Arbeit hatte der Krankheitsphänotyp keine Bedeutung für die postoperative Rezidivrate. Yamamoto et al. kommen zu dem Ergebnis, dass perforierende Erkrankung kein erhöhtes Rezidivrisiko mit sich bringt, betonen aber wie schon Greenstein et al., dass diese Patienten, wenn sie ein Rezidiv erleiden in der Regel wieder eine perforierende Erkrankung aufweisen ³⁰⁴.

Operative Variablen

Die Mehrzahl der postoperativen Rezidive tritt an der anastomosierten Stelle in Form perforierender Entzündung auf, so dass es nahe liegt die *Technik bzw. Konfiguration der Anastomose* als Risikofaktor für postoperatives Rezidiv zu untersuchen ²⁶⁷. In diesem Zusammenhang werden in der Literatur ein zu geringer luminaler Durchmesser der Anastomose, Stase und bakterielles Wachstum durch Kontakt zu Darminhalt als Faktoren diskutiert, die zum Rezidiv beitragen könnten ^{158,305}. Die Konfiguration der Anastomose ist einer der Parameter, der den Transport des Darminhalts beeinflussen und in der Folge das Auftreten eines Rezidivs begünstigen könnte. Borley et al. sehen keinen Unterschied zwischen End-zu-End und Seit-zu-Seit Anastomose hinsichtlich der chirurgischen Rezidivrate ²⁶¹. Weitere Studien fehlen jedoch, die die Bedeutung der Anastomosenkonfiguration vor allem hinsichtlich der chirurgischen Rezidivrate untersuchen.

Als prognostisch bedeutend wird von einigen Autoren die Technik der Anastomose, ob mit Stapler oder handgenäht, betrachtet. Mehrere retrospektive und eine prospektive Arbeit fanden signifikant niedrigere chirurgische Rezidivraten bei Patienten mit gestapelter Anastomose verglichen mit handgenähter ^{151,246,306}. Ein Grund dafür, wie Hashemi et al. berichten, könnte ein weiteres Lumen der Anastomose und dadurch geringeres Risiko der Stase sein, wenn ein Klammernahtgerät verwendet wird ²⁴⁵. Demgegenüber stehen jedoch auch viele Arbeiten, die keinen Unterschied in den chirurgischen Rezidivraten finden, egal ob die Anastomose handgenäht oder gestapelt war ^{230,267,271}. Auch in unserer Studie hatte weder die Technik noch die Form der Anastomose einen Einfluss auf die chirurgische Rezidivrate.

Letztendlich gibt es also, wie mehrere Autoren feststellen, keine fundierten Daten, die belegen, dass eine bestimmte Anastomosenform bzw. -technik einen klinisch relevanten Vor- oder Nachteil hinsichtlich Rezidivrate bzw. Outcome hat ^{80,261,267}.

Studien, die die *Zahl der Anastomosen* als Risikofaktor für chirurgisches Rezidiv untersucht haben, konnten nicht gefunden werden. Scammell et al. konnten jedoch bereits vor 20 Jahren feststellen, dass die Anlage eines Ileostomas mit einer geringeren chirurgischen Rezidivrate verbunden war ³⁰⁷. Die Erklärung für dieses statische Phänomen liegt jedoch nahe: Da sich die meisten chirurgischen Rezidive in Form perforierender Entzündungen an der Anastomose manifestieren, kann dies bei Patienten ohne Anastomose kaum der Fall sein. Bei diesen Patienten sollte dann die Rezidivrate nach Ileostomarückverlagerung (wenn durchgeführt) berechnet werden. Erneut sollte hier zwischen den Patienten mit Ileitis und Colitis unterschieden werden. Die Zahl der Anastomosen wird in vielen anderen Studien als Parameter für postoperatives Rezidiv kaum untersucht. Lediglich Michelassi et al. fanden einen ähnlichen Parameter ²⁶⁰. Sie identifizierten einen Mehrstellenbefall als Risikofaktor für postoperatives chirurgisches Rezidiv. Die Anlage mehrerer Anastomosen kann ein indirekter Hinweis auf eine perforierende Entzündung sein, da es hier gehäuft zu Resektionen der enteroenteral betroffenen Segmente kommt. Daher sollte stets die prognostische Bedeutung mehrerer Anastomosen in einer multivariaten Analyse zusammen mit dem Krankheitsphänotyp und der Lokalisation kalkuliert werden. In unserer Arbeit hatte die Zahl der Anastomosen keinen Einfluss auf die postoperative Rezidivrate, wies jedoch eine signifikante Korrelation mit dem Vorliegen einer perforierenden Entzündung und mit terminaler Ileitis als Operationsindikation auf.

Kontrovers wird die Bedeutung der *Resektatlänge* diskutiert. Einige Studien fanden in früheren Jahren, dass die Resektion eines langen Darmsegments häufiger mit einem postoperativen chirurgischen Rezidiv assoziiert ist ^{308,309}. Möglicherweise bestand in diesen Studien eine Korrelation zwischen Größe der Konglomerattumore, die ja nur bei perforierenden Entzündungen vorliegen können, und der Resektatlänge, so dass die Resektatlänge nur indirekt einen Einfluss auf die Prognose ausübte. Die Autoren geben leider keine Aufschlüsse diesbezüglich. Andere sahen jedoch keinen Unterschied in der Rezidivrate ^{296,310}. Demzufolge scheint die Länge des resezierten Darms kein definitiver Vorhersagefaktor für postoperatives chirurgisches Rezidiv zu sein ²⁹¹.

5.5 Einfluss der postoperativen Komplikationen auf die Rezidivrate

In der vorliegenden Arbeit konnten wir einen dramatischen Einfluss der erlittenen postoperativen Komplikationen auf den gesamten Verlauf der Erkrankung beobachten. Postoperative Komplikationen bedeuten Leid für den Patienten, gleichzeitig auch Unzufriedenheit und Frust der behandelnden Ärzte, sowie erhöhte Behandlungskosten. Unsere Studie konnte jedoch zeigen, dass bei Patienten mit M. Crohn die kurzfristige Mor-

bidität eine gravierende Bedeutung auch noch Jahre danach hat. Die Patienten haben ein hohes Risiko mehrfach nachoperiert werden zu müssen. Ein Kurzdarmsyndrom kann die direkte Folge sein. Außerdem ist das Risiko hoch, Stomaträger zu werden oder beispielsweise jahrelang an enterokutanen Fisteln zu leiden. Die langwierigen Verläufe beeinflussen dramatisch die private und berufliche Situation, da die meisten Patienten ja zwischen 20 und 50 Jahre alt sind. Schließlich sind die Anastomosenkomplikationen mit einer signifikanten intra- und posthospitalen Mortalität vergesellschaftet. Unsere Ergebnisse machen klar, dass die postoperative Morbidität ein zentrales Thema jeder chirurgischen Arbeit zu M. Crohn sein sollte, gekoppelt mit dem Vorweisen der chirurgischen Rezidivrate, der Rate an Stomaanlagen und der posthospitalen Mortalität.

Wir konnten eine 2- und 5-Jahres chirurgische Rezidivrate von 29% bzw. 45% bei Patienten mit IASC zeigen, die damit wesentlich höher war als bei Patienten, die keine IASC erleiden (die 2- und 5-Jahres chirurgische Rezidivrate war bei 7% bzw. 19%). Der Unterschied war hoch signifikant in der multivariaten Analyse.

Patienten mit IASC hatten eine noch schlechtere Langzeitprognose, wenn wir postoperative Todesfälle, persistierende enterokutane Fisteln und nicht zurückverlagerte Stomata mit in die Analyse einschlossen. Diese Variablen werden weder bei der Berechnung der chirurgischen noch der klinischen bzw. endoskopischen Rezidivrate berücksichtigt, was mathematisch zu einem besseren Outcome führt. Postoperativer Tod, persistierende enterokutane Fisteln und Stomata zählen aber wohl zu den bedeutendsten Faktoren, wenn man das Langzeitoutcome eines Patienten betrachtet. Sie wurden in unserer Arbeit durch die Messung des „optimalen chirurgischen Ergebnis“ erfasst. Nur wenn ein Patient 1 bzw. 2 Jahre postoperativ nicht wiederholt reseziert werden musste (d.h. kein chirurgisches Rezidiv hatte), nicht an der Krankheit verstorben war, kein Stomaträger war und keine enterokutane oder -vesikale Fistel aufwies, definierten wir das „optimale chirurgische Ergebnis“ als erreicht. Wir konnten zeigen, dass 2 Jahre postoperativ lediglich 42% der Patienten mit IASC dieses Ergebnis erreichen konnten. Das bedeutet, dass mehr als die Hälfte der Patienten auch noch nach der Entlassung aus dem Krankenhaus schwerwiegende Einschnitte erleiden werden, wenn die chirurgische Behandlung mit Komplikationen behaftet war.

Unsere Daten zeigen (Abbildung 11), dass der deutliche Unterschied in der chirurgischen Rezidivrate zwischen den Patienten mit und ohne Komplikationen vor allem während der ersten 2 Jahre postoperativ auftritt. So wurden bereits 24% der Patienten mit IASC 1 Jahr postoperativ nachreseziert, während dies lediglich bei 3% der Patienten ohne IASC der Fall war. Auch nach 2 Jahren war der Unterschied sehr deutlich: 29% bzw. 7%. Dies traf besonders auf Patienten mit terminaler Ileitis und Dünndarm-Crohn zu (Tabellen 11-14). Alle unsere Patienten mit IASC, die ein chirurgisches Rezidiv in den ersten 2 Jahren postoperativ entwickelten, hatten einen perforierenden Befall an der anastomosierten Stelle. Diese Ergebnisse legen nahe, dass es sich vor allem um persistierende Anastomosenleckagen handelt, die relativ kurze Zeit später zur Notwendigkeit führen, eine erneute Resektion durchzuführen. Die chirurgische Rezidivrate bei

den Patienten ohne IASC spiegelt dagegen vielmehr das Risiko der *de novo* Entstehung von M. Crohn-Komplikationen wider (Stenosen, Perforationen).

Diese Vermutung wird indirekt durch die Studie von Landsend et al. unterstützt – die Autoren fanden eine signifikant größere Zahl an perforierender Erkrankung bei Patienten, die sich einer Reoperation unterziehen müssen verglichen mit Patienten bei Erstoperation²⁶⁶. Auch die Studie von Aeberhard et al. liefert einen indirekten Hinweis – diese stellten fest, dass das jährliche Risiko ein chirurgisches Rezidiv zu erleiden in den ersten beiden postoperativen Jahren am größten ist³⁰¹.

Bisher existiert in der Literatur eine Vielzahl an Studien, die sich mit den Risikofaktoren für die Entwicklung eines postoperativen Rezidivs auseinandersetzen, jedoch gibt es nahezu keine Untersuchung, die den Einfluss von IASC auf das langfristige Outcome von Crohn-Patienten analysiert haben^{267,291}. Lediglich Holzheimer et al. fanden in ihrer Arbeit, die vor mehr als 10 Jahren veröffentlicht wurde, dass das Auftreten postoperativer Komplikationen einen Risikofaktor für frühes Rezidiv darstellt³¹¹.

5.6 Behandlungsstrategien bei Patienten mit intraabdominellen septischen Komplikationen

Wir konnten bisher zeigen, dass das Komplikationsrisiko zum Zeitpunkt der Operation bereits vorbestimmt ist – durch Variablen, die durch den operierenden Chirurgen nicht mehr beeinflusst werden können (Vorliegen einer perforierenden Entzündung, Mangelernährung, nicht drainierbare Abszesse, Gewichtsverlust, Anämie etc.). Gleichzeitig bedeutet die erhöhte postoperative Morbidität auch eine signifikante Verschlechterung des gesamten Krankheitsverlaufs über Jahre hinweg. Es könnte somit der Eindruck einer gewissen Schicksalhafterkeit entstehen: „schlechte Ausgangsposition – schlechtes Ergebnis, egal was man tut“.

Wir hatten also untersucht, ob der behandelnde Chirurg, wenn er nicht das Risiko der Komplikationen beeinflussen kann, zumindest den weiteren Verlauf verändern kann. Da es sich bei den Frührezidiven 1-2 Jahre nach der Operation wohl meist um persistierende Anastomosenleckagen handelt, sollte das Auflösen der Anastomose mit Schaffung einer Diskontinuitätssituation zu einer Unterbrechung des *circulus vitiosus* führen. Eine Wiederanschlussoperation mit Stomarückverlagerung zu einem späteren Zeitpunkt, wenn der Allgemeinzustand des Patienten nicht mehr durch den Krankheitsfokus beeinträchtigt wird, sollte zu einem risikoärmeren Verlauf und zu einer besseren Langzeitprognose führen.

Wir analysierten die Langzeitergebnisse der Patienten mit IASC in Abhängigkeit von der Behandlung der Komplikationen – wir verglichen dabei die Strategien, bei denen die Anastomose erhalten bleibt (konservative Behandlung, Übernähung der Leckagestelle und Anastomosenneuanlage) mit der Schaffung der Diskontinuitätssituation. Um die statistische Aussagekraft zu erhöhen, haben wir alle Fälle mit IASC bis zum Jahr 2009 hinzugefügt. Somit konnte eine Population von 82 Patienten analysiert werden. In den meisten Fällen konnte auch eine ausreichende Nachsorgezeit erreicht werden. Die Er-

gebnisse dieser Analyse zeigten, dass im Fall der Patienten mit Ileitis die Auflösung der Anastomose und Schaffung eines Stomas (also eine sichere Fokussanierung!) zu einer klaren Verbesserung des Krankheitsverlaufs führte: Kein Patient musste 5 Jahre postoperativ nachreseziert werden, alle Stomata waren innerhalb des ersten Jahres nach Operation zurückverlagert. Auch traten keine enterokutanen Fisteln auf. Das wichtigste Ergebnis war jedoch die Tatsache, dass keiner der Patienten trotz Entwicklung einer an sich lebensbedrohenden Komplikation verstarb. Dieses Ergebnis stand in deutlichem Gegensatz zu den Patienten, bei denen die Anastomose erhalten blieb – 4 Patienten verstarben unmittelbar postoperativ, 2 weitere nach weiteren Resektionen in auswärtigen Krankenhäusern, noch zwei weitere verstarben kurze Zeit später. Nach 5 Jahren betrug die chirurgische Rezidivrate 61%. Zudem litten viele Patienten noch mehrere Jahre postoperativ an enterokutanen Fisteln.

Auch wenn es eine Hauptsorge von Crohn-Patienten ist, ein Stoma zu erhalten ²⁵⁹, scheinen gerade Patienten mit terminaler Ileitis, die IASC entwickeln, einen deutlichen Vorteil davon im Hinblick auf ihr Langzeitoutcome zu haben. In unserer Arbeit konnte das Stoma im Durchschnitt 2-7 Monate nach Anlage wieder rückverlagert werden. Wichtig dabei ist wohl, die meist jungen Patienten darüber aufzuklären, dass sie zwar über einen bestimmten Zeitraum ein Stoma erhalten, dieses aber zum einen mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit nach kurzer Zeit wieder rückverlagert werden kann und zum anderen entscheidenden Einfluss auf ihre Langzeitprognose hat. Bereits 1991 konnten Rutgeerts et al. beobachten, dass Darmsegmente frei von Erkrankung bleiben, wenn sie vom Fäkalfluss ausgeschaltet wurden ³¹². Dies könnte eine mögliche Begründung dafür sein, dass Patienten mit IASC von einer Stomaanlage profitieren.

Werden dagegen nur Patienten mit Crohn-Colitis analysiert, wird deutlich, dass diese offenbar nach durchlittenen Komplikationen ein anderes Krankheitsverhalten zeigen. Sie schienen tendenziell von Behandlungsstrategien zu profitieren, bei denen die Anastomose erhalten blieb, zumindest hinsichtlich des optimalen chirurgischen Ergebnis nach 2 Jahren, auch wenn der Unterschied nicht signifikant war (46% optimales chirurgisches Ergebnis mit und 40% ohne Anastomosenerhalt). Bezüglich der chirurgischen Rezidivrate nach 5 Jahren zeigte sich kein Vorteil einer bestimmten Behandlungsstrategie, auch wenn die Rezidivrate bei Patienten ohne Anastomosenerhalt niedriger war (15% vs. 40%, $p=0,18$). Die Ursache dafür, warum diese im Gegensatz zu Patienten mit terminaler Ileitis nicht von einer Stomaanlage profitieren, bleibt spekulativ. Einer der Gründe könnte sein, dass Patienten mit einer Crohn-Colitis allgemein die geringste Wahrscheinlichkeit haben, dass ihr Stoma rückverlagert wird, wenn es einmal angelegt wurde. Wie Nordgren et al. zeigten ³¹³, hatten nach 16 Jahren Follow up 84% der Patienten mit Crohn-Colitis ein permanentes Stoma, jedoch nur 4% der Patienten mit ileokolischem Befall. Per Definition erreichen diese Patienten dann, wenn ihr Stoma nicht rückverlagert wird, das optimale chirurgische Ergebnis nicht.

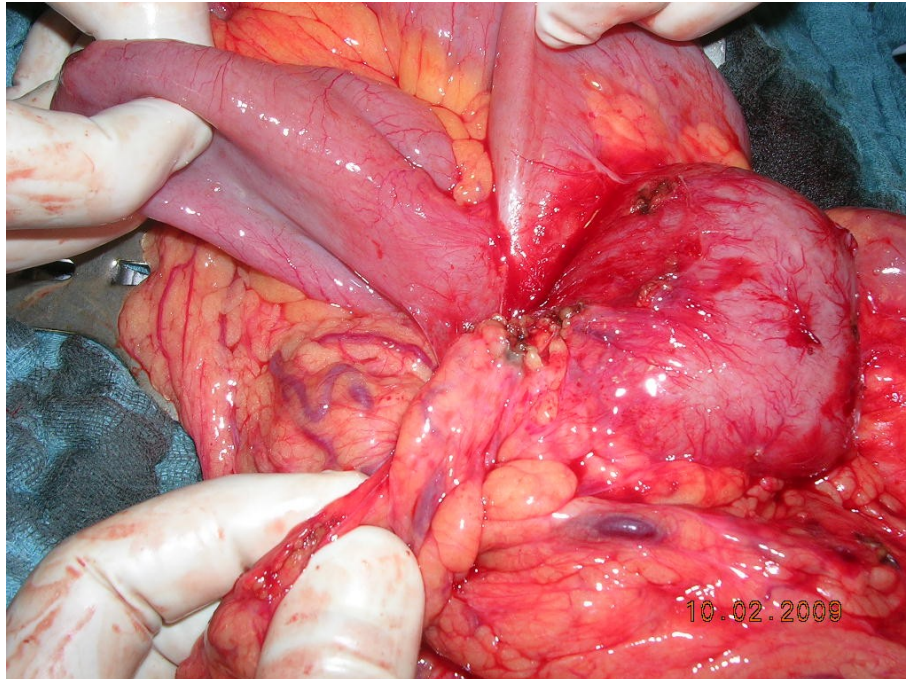
Für die Patienten mit Crohn-Colitis kann also im Gegensatz zu den Patienten, die einer ileokolischen Resektion unterzogen werden, keine eindeutige Empfehlung zur Behand-

lung der postoperativen IASC gegeben werden. In einer stabilen Situation kann wohl eine Ausheilung der insuffizienten Anastomose erreicht werden (konservativ, durch Übernähung, durch Vorschalten von Schutzstomata etc.). Den behandelnden Ärzten sollte jedoch jederzeit bewusst sein, dass eine erhaltene Anastomose einen potenziell nicht sanierten septischen Fokus bedeuten kann. In unserer Arbeit verstarb ein Patient mit Crohn-Colitis im späteren Verlauf mit persistierender enterokutaner Fistel.

Zusammenfassend ist also festzuhalten, dass Patienten mit terminaler Ileitis, die IASC entwickeln, entscheidend davon profitieren, wenn die betroffene Anastomose aufgelöst und ein Stoma angelegt wird. Bei Patienten mit Crohn-Colitis wiederum, ist es weniger klar, welches die richtige Behandlungsstrategie für IASC darstellt. Diese scheinen jedoch gleich oft von einem Erhalt der Anastomose als auch von einer Stomaanlage zu profitieren. Weitere Studien fehlen, die sich mit der Behandlung intraabdomineller septischer Komplikationen beschäftigen. Offenbar ist es jedoch entscheidend, die perioperative Entscheidung der jeweiligen anatomischen Lokalisation anzupassen.

Für die Patienten mit terminaler Ileitis, die präoperativ mehrere Risikofaktoren aufweisen (perforierender Phänotyp, langwieriger Verlauf, Gewichtsverlust, Anämie, hochdosierte Steroide etc.) muss aufgrund der demonstrierten Daten die Option der primären Diskontinuitätsresektion in Betracht gezogen werden. Diese Strategie (so genanntes „zwei-zeitiges Operieren“) würde das Risiko der potenziell lebensgefährlichen Anastomosenkomplikationen gen Null reduzieren. Zwar treten auch hier IASC vor allem in Form von Stumpfleckagen auf, doch sind diese nicht so folgeschwer (Tabelle 17) und heilen meist spontan oder unter Einlage einer Drainage ab. Unsere Studie zeigt deutlich, dass die angelegten Stomata mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit wenige Monate später mit niedrigem Risiko zurückverlagert werden können (Abbildung 13). In der Tat hat die französische Arbeitsgruppe um Goyer et al. bei 39% der Patienten mit laparoskopischer ileokolischer Resektion, die präoperativ mehrere Risikofaktoren aufwiesen, primär eine Diskontinuitätsresektion unternommen. Die überwiegende Zahl dieser Patienten präsentierte sich mit perforierender Entzündung und/oder war voroperiert ³¹⁴.

Abbildung 13: Patient mit einem aus 4 Dünndarmschlingen bestehenden Konglomerattumor um eine Perforationsstelle im terminalen Ileum. Bereits 2,5 Jahre vor der Operation wurde ein Abszess festgestellt. Der Patient erhielt eine primäre Diskontinuitätsresektion und wurde 3 Monate später komplikationslos wieder angeschlossen.



5.7 Laparoskopische Chirurgie und Konversion

In einem der vorhergehenden Abschnitte wurde bereits der zunehmend größere Stellenwert der laparoskopischen Chirurgie für die operative Behandlung von Crohn-Patienten erläutert. Dies trifft vor allem auf die ileokolischen Resektionen zu, die den Großteil der Indikationen darstellen. Vor- und Nachteile dieses Verfahrens wurden erörtert und festgestellt, dass die Komplikations- und chirurgischen Rezidivraten laparoskopischer Operationen mit denen der konventionellen offenen Technik vergleichbar sind.

Bis zu 40% der laparoskopisch begonnenen Operationen bei M. Crohn können jedoch nicht wie geplant laparoskopisch vollendet werden, sondern müssen offen fortgeführt werden (Tabelle 24) ²⁰⁵. Als Hauptgründe für diese als Konversion bezeichneten Vorgang werden von den Autoren Konglomerattumor bzw. intraabdomineller Abszess ^{204,207,209,212,217}, intraabdominelle Fistel ^{210,214}, Adhäsionen ^{203,205,214,215,218}, Verdacht auf ein Karzinom ²¹¹ und Operation eines Rezidivs ^{205,218} genannt. Auch in unserer Arbeit lag die Konversionsrate bei 30%, wobei fast 50% der Patienten mit perforierendem Befall konvertiert wurden. Es gibt aber auch zahlreiche Berichte über Patienten, die trotz perforierender Erkrankung oder Rezidiv erfolgreich laparoskopisch operiert werden konnten ^{203,204,210,214}.

Tabelle 24: Literatur zu laparoskopischen Eingriffen bei M. Crohn.

Autor	Jahr	Operation	laparoskopisch operierte Patienten (n)	Konversionen (%)
Alabaz et al. ²¹³	2000	ICR	26	11,6
Alves et al. ²¹⁷	2005	ICR	69	30
Bemelman et al. ²¹¹	2000	ICR	30	6,6
Benoist et al. ²¹⁰	2003	ICR	24	17
Bergamaschi et al. ²⁰²	2004	ICR	39	0
Duepree et al. ²⁰⁷	2002	ICR	21	4,8
Hasegawa et al. ³¹⁵	2003	ICR	54	10
Hildebrandt et al. ¹⁵⁵	1998	Div.	222	0 - 22
Milsom et al. ²¹⁶	2001	ICR	31	6,4
Moorthy et al. ²¹⁸	2002	Div	48	28
Msika et al. ²⁰⁰	2001	Div.	20	0
Schmidt et al. ²⁰⁵	2000	Div.	110	40
Shore et al. ²¹⁵	2003	ICR	20	5
Wu et al. ²⁰³	1997	ICR	46	11
Young – Fadok et al. ²⁰⁸	2001	ICR	33	5,9
unsere Arbeit	2005	Div.	33	30

Div.: diverse Operationen

ICR: Ileozökalresektion

Alves et al. fanden in ihrer prospektiven Studie, dass rezidivierende Schübe von M. Crohn und intraabdomineller Abszess oder Fistel zum Operationszeitpunkt signifikante Risikofaktoren für eine Konversion waren ²¹⁷. In der Arbeit von Moorthy et al. waren Alter des Patienten über 40 Jahre, Operation wegen Rezidiv und Vorliegen eines Konglomerattumors die Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für Konversion verbunden waren ²¹⁸. Schmidt et al. identifizierten Rauchen, präoperative Einnahme von Steroiden, Dünndarm-Crohn oder Befall des terminalen Ileums und reduzierter präoperativer Ernährungszustand als Risikofaktoren in der univariaten Analyse ²⁰⁵. So scheint vor allem die perforierende Entzündung wegen der Adhäsionen zwischen den Nachbarstrukturen (sog. Konglomerattumore) die laparoskopische Vorgehensweise deutlich zu erschweren.

Sollten also Patienten mit einem oder mehreren der genannten Risikofaktoren nicht laparoskopisch, sondern primär offen operiert werden? Die Mehrzahl der Autoren beantwortet diese Frage damit, dass prinzipiell so vielen Patienten wie möglich ein laparoskopisches Vorgehen angeboten werden soll, auch wenn sie ein erhöhtes Risiko für Konversion haben ^{203,205,210}. Mehrere Studien ^{217,218,316,317} konnten nämlich zeigen, dass weder die Komplikations- noch die Mortalitätsrate bei konvertierten Patienten signifikant erhöht war verglichen mit der laparoskopischen Gruppe (11% vs. 8%). Dies bestätigte sich auch in unserer Arbeit. Ebenso unterschieden sich das Langzeitoutcome und die post-

operative Rezidivrate nicht signifikant. Konvertierte Patienten hatten lediglich sowohl bei Alves et al. als auch in unserer Arbeit eine signifikant längere mittlere postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer verglichen mit komplett laparoskopisch operierten Patienten (9 ± 4 Tage vs. 7 ± 3 Tage, $p < 0,05$)^{217,318,319}. So scheint der laparoskopische Zugang auch bei Patienten mit Risikofaktoren geeignet zu sein, ohne das Komplikations- und Rezidivrisiko zu erhöhen.

Nichtsdestotrotz kann es sehr wichtig sein, die Risikofaktoren für Konversion zu kennen: Risikopatienten sollten zum einen von einem erfahrenen Chirurgen operiert werden, zum anderen sollte die Schwelle zur Konversion sehr niedrig liegen, um die postoperative Morbidität nicht zu erhöhen^{204,207,320,321}.

Schon bei der Diskussion der Risikofaktoren für IASC wurde die Bedeutung des präoperativen Managements von Patienten mit reduziertem Ernährungszustand, Konglomerattumor, intraabdomineller Fistel etc. angesprochen. Einige Autoren betonen, dass auch bei laparoskopischen Operationen, gerade bei Patienten mit Risikofaktoren für Konversion, die Verbesserung des präoperativen Zustandes eine entscheidende Rolle spielt, um das Konversionsrisiko zu reduzieren. Eine präoperative Darmstilllegung durch parenterale Ernährung, gegebenenfalls unterstützt durch intravenöse Antibiose erleichtere die Laparoskopie durch Verminderung von Adhäsionen, Fisteln und Konglomerat^{203,205,214,315}.

6. Zusammenfassung

Unsere Arbeit konnte deutlich die zentrale Bedeutung der postoperativen Morbidität nach intestinalen Resektionen in der Behandlung der Patienten mit M. Crohn aufzeigen. Die anastomosennahen Komplikationen sind häufiger als bei Patienten, die vergleichbare Eingriffe wegen anderer Indikationen erhalten. Wir konnten die Risikofaktoren für die Entwicklung der postoperativen intraabdominellen septischen Komplikationen (IASC) identifizieren und damit die Erkenntnisse aus der Literatur nochmal bestätigen. Das postoperative Risiko wird durch den präoperativen Zustand des Patienten determiniert – ausgedrückt durch Variablen wie Gewichtsverlust, Vorliegen perforierender Entzündung, nicht drainierte Abszesse, Anämie, hohe Steroiddosierungen etc. Durch chirurgisch-technische Maßnahmen kann das Morbiditätsrisiko nicht beeinflusst werden. Es muss jedoch bei entsprechender Risikokonstellation die Option eines zwei-zeitigen Operierens, also zunächst Diskontinuitätsresektion und später Wiederanschlussoperation, in Erwägung gezogen werden, ähnlich wie dies z. B. bei Patienten mit schwerer Divertikulitis oder fulminanter Colitis ulcerosa bereits häufig gehandhabt wird. Andere Präventionsmaßnahmen wie präoperative Drainageeinlage, Antibiotika, Ernährung etc. müssen weiterhin erforscht werden.

Treten postoperative IASC auf, so bedeuten sie ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko und Risiko für weitere Komplikationen von Seiten des M. Crohn wie die Notwendigkeit weiterer Resektionen, Bildung enterokutaner Fisteln, erhöhtes Risiko, Stomaträger zu werden. Vor allem bei Patienten mit terminaler Ileitis und Dünndarm-Crohn kann jedoch die weitere Prognose durch die sekundäre Bildung einer Diskontinuitätssituation deutlich verbessert werden. Die Behandlungsstrategie bei Patienten mit Crohn-Colitis konnte nicht mit gleicher Klarheit festgestellt werden. Im Einzelfall ist die Erhaltung der Anastomose wohl jedoch gerechtfertigt.

Die laparoskopische Chirurgie hat ihren festen Stellenwert in der Behandlung der Patienten mit M. Crohn bereits erobert. Vor allem bei Patienten mit ileokolischen Resektionen ist das laparoskopische Vorgehen vielerorts eine Standardoperation. Der Eingriff kann ohne erhöhtes Risiko, gleichzeitig jedoch mit deutlich besserem kosmetischem Ergebnis durchgeführt werden. Letzteres ist besonders wichtig, da die Mehrzahl der Patienten jünger als 40 Jahre alt ist. Bei Patienten mit perforierender Entzündung muss jedoch eine hohe Bereitschaft für eine Konversion vorhanden sein. Auch ein primär offenes Vorgehen sollte bei diesen Patienten stets in Erwägung gezogen werden.

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Crohn´s Disease Activity Index.....	14
Tabelle 2: Harvey Bradshaw Index (HBI, Simple Index).....	15
Tabelle 3: „Vienna – Klassifikation“ für den Morbus Crohn.....	16
Tabelle 4: Gegenüberstellung Wiener-Klassifikation und Montreal-Klassifikation.....	17
Tabelle 5: Krankheitsphänotyp nach anatomischer Lokalisation	45
Tabelle 6: Durchgeführte operative Maßnahmen	46
Tabelle 7: Durchgeführte Anastomosentypen und ihre Lokalisation	47
Tabelle 8: Postoperativ verstorbene Patienten.....	48
Tabelle 9: Übersicht zu postoperativ aufgetretenen IASC und Nicht – IASC.....	49
Tabelle 10: Univariate Risikoanalyse für das Auftreten postoperativer IASC	50
Tabelle 11: Konservative Behandlung von IASC.....	53
Tabelle 12: Übernähung der betroffenen Anastomose.....	55
Tabelle 13: Schaffung einer „neuen Anastomose“ als Therapie der IASC	56
Tabelle 14: „Anastomosentfernung“ und Stomaanlage bei Patienten mit IASC	58
Tabelle 15: Langzeitergebnisse der Behandlung der IASC bei Patienten mit terminaler Ileitis und/oder Dünndarm-Crohn.....	61
Tabelle 16: Langzeitergebnisse der Behandlung der IASC bei Patienten mit Crohn- Colitis.....	62
Tabelle 17: Behandlung von IASC bei Patienten mit primärer Hartmannsituation.....	63
Tabelle 18: Todesfälle im Verlauf der Studie	64
Tabelle 19: Univariate Risikoanalyse für das Auftreten eines chirurgischen Rezidivs nach 5 Jahren.....	65
Tabelle 20: Laparoskopische Resektionen und Konversionsrate.....	67
Tabelle 21: IASC und Nicht-IASC – ein Vergleich der Literatur mit den Ergebnissen unserer Arbeit.....	69
Tabelle 22: IASC, Nicht-IASC und Risikofaktoren in den größten publizierten Studien.	71
Tabelle 23: 3-, 5- und 10-Jahres chirurgische Rezidivrate nach intestinalen Resektionen bei M. Crohn in den größten publizierten Studien.....	82
Tabelle 24: Literatur zu laparoskopischen Eingriffen bei M. Crohn.	93

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Operationssitus einer intestinalen Fistel ausgehend von der Anastomose.	7
Abbildung 2: Patient mit Stenose im terminalen Ileum.....	18
Abbildung 3: Operationssitus einer Patientin mit perforierender Ileitis und MR- Enteroklysma Aufnahme der gleichen Patientin.....	19
Abbildung 4: Typisches Präparat nach Ileozökalresektion wegen Stenose im terminalen Ileum.....	28
Abbildung 5: Strikturoplastik nach Heineke-Mikulicz und Finney.....	32
Abbildung 6: Ansicht nach einer Strikturoplastik im Bereich des Ileums.....	33
Abbildung 7: Kosmetisches Ergebnis nach laparoskopischer Ileozökalresektion.....	35
Abbildung 8: Raucherverhalten bei Patienten mit Morbus Crohn.....	43
Abbildung 9: Langzeitergebnisse der Behandlung der IASC bei Patienten mit terminaler Ileitis und/oder Dünndarm-Crohn.....	61
Abbildung 10: Langzeitergebnisse der Behandlung der IASC bei Patienten mit Crohn- Colitis.....	62
Abbildung 11: Chirurgische Rezidivraten bei Patienten mit oder ohne postoperative IASC.....	66
Abbildung 12: Entwicklung der IASC-Rate.....	76
Abbildung 13: Operationssitus eines Patienten mit Konglomerattumor.....	92

9. Literaturverzeichnis

1. Sands B. E., Inflammatory bowel disease: past, present, and future. *Journal of Gastroenterology*, 2007. 42(1): p. 16-25.
2. Schürmann G. und Bode M., Morbus Crohn-Chirurgie. *Der Chirurg*, 2002. 73(11): p. 1138-1150.
3. Turunen P. et al., Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children, 1987-2003. *Inflammatory Bowel Disease*, 2006. 12(8): p. 677-683.
4. Stange E. F. und Berndt S., Colitis ulcerosa - Morbus Crohn. Uni-Med Verlag, Bremen, 1999.
5. Stange E. F. et al., European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*, 2006. 55(1): p. 1-15.
6. Edward V. and Loftus J. R., Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterology*, 2004. 126: p. 1504-1517.
7. Siewert J. R. et al., Praxis der Viszeralchirurgie - Gastroenterologische Chirurgie. Springer Verlag, Berlin, 2002.
8. Baron J. H. et al., Inflammatory bowel disease up to 1932. *The Mount Sinai Journal of Medicine*, 2000. 67(3): p. 174-189.
9. Crohn B. B., Ginzburg L. and Oppenheimer G. D., Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *The Mount Sinai Journal of Medicine*, 2000. 67(3): p. 263-268.
10. Fazio V. W. and Aufses A. H., Evolution of surgery for Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1999. 42(8): p. 979-988.
11. Herlinger K. und Stange E. F., Chronisch entzündliche Darmerkrankung. *Der Internist*, 2003. 44: p. 1151-1173.
12. Vind I. et al., Increasing incidences of inflammatory bowel disease und decreasing surgery rate in Copenhagen city und county, 2003-2005: A population-based study from the Danish Crohn colitis database. *The American Journal of Gastroenterology*, 2006. 101(6): p. 1274-1282.
13. Heitland W., Chirurgische Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa - Was muss der Internist wissen. *Der Internist*, 2002. 43: p. 1412-1418.
14. Michetti P. et al., Therapy of mild to moderate luminal Crohn's disease. *Digestion*, 2005. 71(1): p. 13-18.
15. Alexander-Williams J. and Buchmann P., Perianal Crohn's disease. *World Journal of Surgery*, 1980. 4: p. 203-208.
16. Rankin G. B. et al., National Cooperative Crohn's Disease Study: Extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology*, 1979. 77: p. 914-920.
17. Christodoulou D. K. et al., Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in Northwest Greece and review of the literature. *Digestive and Liver Disease*, 2002. 34: p. 781-786.

18. Stange E. F. et al., Diagnostics and treatment of Crohn's disease - results of an evidence-based consensus conference of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 2003. 41(1): p. 19-20.
19. Greenstein A. J., Janowitz H. D. and Sachar D. B., The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: study of 700 patients. *Medicine*, 1976. 5: p. 401-412.
20. Bernstein C. N. et al., The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population based study. *The American Journal of Gastroenterology*, 2001. 96(4): p. 1116-1122.
21. Rogler G. und Schölmerich J., Extraintestinale Manifestationen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. *Coloproctology*, 2004. 26: p. 152-162.
22. Reinshagen M. and von Tirpitz C., Osteoporosis and other extraintestinal symptoms and complications of inflammatory bowel diseases. *Digestive Diseases*, 2003. 21(2): p. 138-145.
23. Gasche C., Extraintestinale Manifestationen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Chirurgische Gastroenterologie*, 1998. 14: p. 120-125.
24. Tromm A. et al., Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 2001. 39(2): p. 137-144.
25. Raj V. and Lichtenstein D. R., Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 1999. 28(2): p. 491-513.
26. Björnsson E. and Angulo P., Cholangiocarcinoma in young individuals with and without primary sclerosing cholangitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 2007. 102(8): p. 1677-1682.
27. Chalasani N. et al., Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. *Hepatology*, 2000. 31(1): p. 7-11.
28. Oberhuber G., Histologie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: Implikationen für die klinische Diagnostik. *Chirurgische Gastroenterologie*, 1998. 14: p. 90-96.
29. Poritz L. S. et al., Surgical management of entero- and colocutaneous fistulae in Crohn's disease: 17 year's experience. *International Journal of Colorectal Disease*, 2004. 19(5): p. 481-485.
30. Ekbohm A. and Montgomery S. M., Environmental risk factors (excluding tobacco and microorganisms): critical analysis of old and new hypotheses. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2004. 18(3): p. 497-508.
31. Triantafyllidis J. K. et al., Clinical patterns of Crohn's disease in Greece: a follow-up study of 155 cases. *Digestion*, 2000. 61(2): p. 121-128.
32. Dorn S. D. et al., Clinical characteristics of familial versus sporadic Crohn's disease using the Vienna Classification. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2004. 10(3): p. 201-206.
33. Orholm M. et al., Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2000. 35(10): p. 1075-1081.
34. Karlinger K. et al., The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *European Journal of Radiology*, 2000. 35(3): p. 154-167.

35. Hugot J. P. et al., Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature*, 1996. 379(6568): p. 821-823.
36. Ogura J. et al., A frameshift mutation in NOD 2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001. 411: p. 603-606.
37. Hugot J. P. et al., Association of NOD 2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001. 411: p. 599-603.
38. Hampe J. et al., Association between insertion mutation in NOD 2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *The Lancet*, 2001. 357: p. 1925-1928.
39. Lesage S. et al., CARD 15/NOD 2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *The American Journal of Human Genetics*, 2002. 70: p. 845-857.
40. Laghi L. et al., Carriage of CARD 15 variants and smoking as risk factors for resective surgery in patients with Crohn's ileal disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2005. 22: p. 557-564.
41. Brant S. R. et al., Defining complex contributions of NOD 2/CARD 15 gene mutations, age at onset, and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2003. 9(5): p. 281-289.
42. Bonen D. K. and Cho J. H., The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2003. 124(2): p. 521-536.
43. Satsangi J. et al., Two stage genome - wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. *Nature Genetics*, 1996. 14(2): p. 199-202.
44. Hampe J. et al., Linkage of inflammatory bowel disease to human chromosome 6p. *The American Journal of Human Genetics*, 1999. 65(6): p. 1647-1655.
45. Cho J. H. et al., Linkage and linkage disequilibrium in chromosome band 1p36 in American Chaldeans with inflammatory bowel disease. *Human Molecular Genetics*, 2000. 9(9): p. 1425-1432.
46. Duerr R. H. et al., High density genome scan in Crohn's disease shows confirmed linkage to chromosome 14q11-12. *The American Journal of Human Genetics*, 2000. 66(6): p. 1857-1862.
47. Feeney M. A. et al., A case-control study of childhood environmental risk factors for the development of inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2002. 14(5): p. 529-534.
48. Somerville K. W. et al., Smoking and Crohn's disease. *British Medical Journal*, 1984. 289(6450): p. 954-956.
49. Bernstein C. N. et al., A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *The American Journal of Gastroenterology*, 2006. 101: p. 993-1002.
50. Russel M. G. et al., Appendectomy and the risk of developing ulcerative colitis or Crohn's disease: results of a large case-control study. *Gastroenterology*, 1997. 113: p. 377-382.
51. Cosnes J. et al., Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2001. 13: p. 1403-1411.

52. Sicilia B. et al., Environmental risk factors und Crohn's disease: a population based, case-control study in Spain. *Digestive and Liver Disease*, 2001. 33(9): p. 762-767.
53. Junge B. and Nagel M., Smoking behavior in Germany. *Das Gesundheitswesen*, 1999. 61: p. 121-125.
54. Persson P. G., Ahlbom A. and Hellers G., Inflammatory bowel disease and tobacco smoke - a case-control study. *Gut*, 1990. 31(12): p. 1377-1381.
55. Odes H. S. et al., Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Digestive Diseases and Sciences*, 2001. 46(8): p. 1717-1721.
56. Eliakim R. et al., Passive smoking in patients with inflammatory bowel disease: an Israeli multicentre case-control study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2000. 12(9): p. 975-979.
57. Regueiro M. et al., Cigarette smoking and age at diagnosis of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2005. 11: p. 42-47.
58. Lindberg E., Järnerot G. and Huitfeldt B., Smoking in Crohn's disease: Effect on localisation and clinical course. *Gut*, 1992. 33(6): p. 779-782.
59. Russel M. G. et al., Inflammatory bowel disease: is there any relation between smoking status and disease presentation? European Collaborative IBD Study Group. *Inflammatory Bowel Diseases*, 1998. 4(3): p. 182-186.
60. Aldhous M. C. et al., Does cigarette smoking influence the phenotype of Crohn's disease? Analysis using the Montreal Classification. *The American Journal of Gastroenterology*, 2007. 102(3): p. 577-588.
61. Picco M. F. and Bayless T. M., Tobacco consumption and disease duration are associated with fistulizing and stricturing behaviours in the first 8 years of Crohn's disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 2003. 98(2): p. 363-368.
62. Rocca G. and Astegiano M., Effect of current smoking on the clinical presentation, medical therapy, and surgical therapy of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1997. 112: p. A1074.
63. Wakefield A. J. et al., Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction. *The Lancet*, 1989. 2(8671): p. 1057-1062.
64. Garcia Rodriguez L. A. et al., Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2005. 22: p. 309-315.
65. Duggan A. E. et al., Appendectomy, childhood hygiene, *Helicobacter pylori* status, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut*, 1998. 43: p. 494-498.
66. Reif S. et al., Appendectomy is more frequent but not a risk factor in Crohn's disease while being protective in ulcerative colitis: a comparison of surgical procedures in inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 2001. 96(3): p. 829-832.
67. Koutroubakis I. E. et al., Appendectomy, tonsillectomy and risk of inflammatory bowel disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1999. 42: p. 225-230.

68. Riegler G. et al., Worse clinical course of disease in Crohn's patients with previous appendectomy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2005. 17: p. 623-627.
69. Caserta L., de Filippo F. R. and Riegler G., Relationship between anamnestic evidence of appendectomy and onset and clinical course of Crohn's disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 2002. 97(1): p. 207-208.
70. Andersson R. E. et al., Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2003. 124: p. 40-46.
71. Logan R. F., Inflammatory bowel disease incidence: up, down or unchanged. *Gut*, 1998. 42(3): p. 309-311.
72. Godet P.G., May G. R. and Sutherland L. R., Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel diseases. *Gut*, 1995. 37(5): p. 668-673.
73. Riordan A.M., Ruxton C. H. and Hunter J. O., A review of associations between Crohn's disease and consumption of sugars. *European Journal of Clinical Nutrition*, 1998. 52(4): p. 229-238.
74. Sheffield B. F. and Carney M. W., Crohn's disease: a psychosomatic illness. *The British Journal of Psychiatry*, 1976. 128: p. 446-450.
75. Enck P. and Schäfer R., Psychosocial factors in Crohn's disease - an overview. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 1996. 34(10): p. 708-713.
76. Holtmann M. et al, The mucosal immune system: How clear is the pathophysiology. *Der Internist*, 2002. 43(11): p. 1343-1353.
77. Lee J. C., Lennard-Jones J.E., Inflammatory bowel disease in 67 families with three or more affected first-degree relatives. *Gastroenterology*, 1996. 111(3): p. 587-596.
78. Bridger S. et al., In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut*, 2002. 51(1): p. 21-25.
79. Loftus E. V., Schönfeld P. and Sandborn W. J., The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2002. 161(1): p. 51-60.
80. Post S., Neue Daten zur Rezidivfrequenz bei Morbus Crohn. *Der Chirurg*, 1998. 69: p. 903-907.
81. Rutgeerts P. et al., Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1990. 99(4): p. 956-963.
82. Sandborn W. J. et al., A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2002. 122: p. 512-530.
83. Gasche C., Schölmerich J., et al., A simple classification of Crohn's disease: Report of the working party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2000. 6(1): p. 8-15.
84. Kroesen A. J. und Buhr H. J., Fortbildung Coloproctology-Morbus Crohn. *Coloproctology*, 2006. 28: p. 27-40.

85. Rampton D. S., Crohn's disease recurrence can be prevented after ileal resection. *Gut*, 2002. 51: p. 153-154.
86. Sands B. E. et al., Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *The American Journal of Gastroenterology*, 2003. 98(12): p. 2712-2718.
87. Jess T et al., Survival and cause specific mortality in patients with inflammatory bowel disease: a long term outcome study in Olmsted County, Minnesota, 1940-2004. *Gut*, 2006. 55: p. 1248-1254.
88. Jess T. et al., Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology*, 2002. 122: p. 1808-1814.
89. Post S. et al., Experience with ileostomy and colostomy in Crohn's disease. *The British Journal of Surgery*, 1995. 82(12): p. 1629-1633.
90. Best W. R. et al., Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's disease study. *Gastroenterology*, 1976. 70(3): p. 439-444.
91. Best W. R., Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw index. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2006. 12: p. 304-310.
92. Sostegni R. et al., Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2003. 17: p. 11-17.
93. van Hees P. A. M. et al., An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease. *Gut*, 1980. 21: p. 279-286.
94. Jorgensen L. G. et al., How accurate are clinical activity indices for scoring of disease activity in inflammatory bowel disease (IBD). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2005. 43(4): p. 403-411.
95. Harvey R. F. and Bradshaw J. M., A simple index of Crohn's disease activity. *The Lancet*, 1980. 1: p. 514.
96. Louis E. et al., Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*, 2001. 49: p. 777-782.
97. Oosterbrug L. E. et al., Clinical outcome of Crohn's disease according to the Vienna classification: disease location is a useful predictor of disease course. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2006. 18: p. 255-261.
98. Sachar D. B. et al., Is perianal Crohn's disease associated with intestinal fistulization. *The American Journal of Gastroenterology*, 2005. 100(7): p. 1547-1549.
99. Hoffmann J. C. und Zeitz M., Standardtherapie bei Morbus Crohn - Konsensusbasierte Empfehlungen. *Der Internist*, 2002. 43: p. 1376-1385.
100. Satsangi J. et al., The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 2006. 55: p. 749-753.
101. Oberhuber G., Die Histologie von Crohn-typischen Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt. *Der Pathologe*, 2001. 22: p. 91-96.
102. Veloso F. T. et al., Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the Vienna classification and clinical activity. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2001. 7: p. 306-313.

103. Munkholm P. et al., Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*, 1994. 35: p. 360-362.
104. Schölmerich J., Indikation für eine immunsuppressive Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Der Internist*, 1997. 38: p. 582-589.
105. Steinhart A. H. et al., Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2001. 3: p. CD000301.
106. Simms L. and Steinhart A. H., Budesonide for maintainance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2001. 1: p. CD002913.
107. Prantera C. et al., Mesalamine in the treatment of mild to moderate active Crohn's ileitis: results of a randomized, multicenter trial. *Gastroenterology*, 1999. 116: p. 521-526.
108. Thomson O. O. et al., A comparison of budesonid and mesalamine for active Crohn's disease. *International Budesonide-Mesalamine Study Group. The New England Journal of Medicine*, 1998. 339: p. 370-374.
109. Messori A. et al., Effectiveness of 5-aminosalicylic acid für maintaining remission in patients with Crohn's disease: a meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 1994. 89: p. 692-698.
110. Sutherland L. R. et al., A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of mesalamine in the maintenance of remission of Crohn's disease. *The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. Gastroenterology*, 1997. 112: p. 1069-1077.
111. Lochs H. et al., Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology*, 2000. 118: p. 264-273.
112. Karow T. und Lang-Roth R., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Karow, Köln, 2004.
113. Present D. H. et al., Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *The New England Journal of Medicine*, 1980. 302: p. 981-987.
114. Stange E. F., Therapy of Crohn's disease-results of a Consensus Conference of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 1997. 35: p. 541-554.
115. Sandborn W. J. et al., Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *The Cochrane Library*, 1999. 1: p. 1-15.
116. Candy S. et al., A double blind controlled study of azathioprine in the treatment and maintainence of remission in Crohn's disease. *Gut*, 1995. 37: p. 674-678.
117. Ewe K. et al., Azathioprine combined with prednisolone or monotherapy with prednisolone in active Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1993. 105: p. 367-372.
118. Klein M. et al., Treatment of Crohn's disease with azathioprine: a controlled evaluation. *Gastroenterology*, 1974. 66: p. 916 - 922.
119. Oren R. et al., Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind randomized, Israeli multicenter trial. *The American Journal of Gastroenterology*, 1997. 92: p. 2203-2209.

120. Rhodes J. et al., Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *The Lancet*, 1971. 2: p. 1273-1276.
121. Summers R. W. et al., National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1979. 77: p. 847-869.
122. Willoughby J. M. et al., Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *The Lancet*, 1971. 2: p. 944-947.
123. Korelitz B. I. and Present D. H., Favorable effect of 6-mercaptopurine on fistulae of Crohn's disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 1985. 30: p. 58-64.
124. Herlinger K und, Stange E. F., Azathioprin bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Medizinische Klinik*, 2000. 95: p. 201-206.
125. Present D. H. and Korelitz B. I., Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Annals of Internal Medicine*, 1989. 111: p. 641-649.
126. Opelz G. and Henderson R., Incidence of Non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *The Lancet*, 1993. 342: p. 1514-1516.
127. Connell W. R. et al., Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *The Lancet*, 1994. 343: p. 1249-1252.
128. Feagan B. G. et al., Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *The New England Journal of Medicine*, 1995. 332: p. 292-297.
129. Miehsler W. and Gasche C., Standard therapy of Crohn's disease. *Digestive Diseases*, 2003. 21: p. 146-156.
130. Breese E. J. et al., Tumor necrosis factor alpha-producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1994. 106: p. 1455-1466.
131. Reinecker H. C. et al., Enhanced secretion of tumour necrosis factor-alpha, IL-6, and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 1993. 94: p. 174-181.
132. Targan S. R. et al., A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 1997. 337: p. 1029-1035.
133. Hanauer S. B. et al., Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *The Lancet*, 2002. 359: p. 1541-1549.
134. Sands B. E. et al., Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine*, 2004. 350: p. 876-885.
135. Present D. H. et al., Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine*, 1999. 340: p. 1398-1405.
136. Stallmach A. et al., Immunsuppression bei Crohn: "Hit hard and early" - eine neue Therapiestrategie. *Deutsches Ärzteblatt*, 2003. 100: p. A2787-2792.
137. Parsi M. A. et al., Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2002. 123: p. 707-713.

138. Lichtenstein G. R. et al., Response to infliximab is decreased in the presence of intestinal strictures in patients with Crohn's disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 1999. 94: p. A2691.
139. Colombel J.-F. et al., The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*, 2004. 126: p. 19-31.
140. Van Assche G., Vermeire S. and Rutgeerts P., Adalimumab in Crohn's disease. *Biologics: Targets & Therapy*, 2007. 1 (4): p. 355-365.
141. Reinisch W. et al., Adalimumab in der Behandlung des Morbus Crohn - ein Konsensus der Arbeitsgruppe chronisch entzündliche Darmkerkrankungen der österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 2009. 47: p. 372-380.
142. Hanauer S. et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the human anti-TNF-alpha monoclonal antibody adalimumab for the induction of remission in patients with moderate to severely active Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2006. 130: p. 323-333.
143. Sandborn W.J. et al., Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*, 2007. 56: p. 1232-1239.
144. Colombel J. et al., Adalimumab induces and maintains clinical response and remission in patients with active Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, 2007. 132: p. 52-65.
145. Fahrtmann E. H., Mappes H.-J. und Ruf G., Chirurgische Behandlungsstrategien bei chronischen Entzündungen des unteren Verdauungstraktes. *Der Internist*, 1998. 39: p. 1041-1047.
146. Fazio V. W. et al., Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. *Annals of Surgery*, 1996. 224(4): p. 563-573.
147. Leowardi C. et al., Surgical treatment of severe inflammatory bowel diseases. *Digestive Diseases*, 2003. 21: p. 54-62.
148. Kroesen A. J. and Buhr H. J., New aspects of surgical therapy of reccurent Crohn's disease. *Yonsei Medical Journal*, 2000. 41(1): p. 1-7.
149. Scott N. A., Sue-Ling H. M. and Hughes L. E., Anastomotic configuration does not affect recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *International Journal of Colorectal Diseases*, 1995. 10: p. 67-69.
150. Cameron J. L. et al., Patterns of ileal recurrence in Crohn's disease. *Annals of Surgery*, 1992. 215: p. 546-551.
151. Ikeuchi H., Kusunoki M. and Yamamura T., Long-term results of stapled and hand-sewn anastomoses in patients with Crohn's disease. *Digestive Surgery*, 2000. 17: p. 493-496.
152. Koeppel T. A., Palma P. und Post S., Operationstechniken bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Chirurgische Gastroenterologie*, 2002. 18: p. 349-355.
153. Schmidt J. et al., Notfälle beim M. Crohn: Wann soll operiert werden. *Chirurgische Gastroenterologie*, 2002. 18: p. 230-237.

154. Jawhari A. et al., Intra-abdominal and pelvic abscess in Crohn's disease: results of non invasive and surgical management. *The British Journal of Surgery*, 1998. 85: p. 367-371.
155. Hildebrandt U., Ecker K. W. und Feifel G., Minimal-invasive Chirurgie und Morbus Crohn. *Der Chirurg*, 1998. 69: p. 915-921.
156. Whelan G. et al., Recurrence after surgery in Crohn's disease. Relationship to location of disease (clinical pattern) and surgical indication. *Gastroenterology*, 1985. 88(6): p. 1826-1833.
157. Farmer R. G., Hawk W. A. and Turnbull R. B., Indications for surgery in Crohn's disease: analysis of 500 cases. *Gastroenterology*, 1976. 71(2): p. 245-250.
158. Shorthouse A. J., Abdominal Surgery for Crohn's disease. *Coloproctology*, 2000. 22: p. 55-62.
159. Tekkis R. P. et al., A comparison of segmental vs subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. *Colorectal Disease*, 2006. 8: p. 82-90.
160. Fichera A. et al., Long-term outcome of surgically treated Crohn's colitis: a prospective study. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2005. 48(5): p. 963-969.
161. Prabhakar L. P., Avoiding a stoma: role for segmental or abdominal colectomy in Crohn's colitis. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1997. 40: p. 71-78.
162. Longo W.E. et al., Avoiding a stoma: role for segmental or abdominal colectomy in Crohn's colitis. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1992. 35: p. 1066-1071.
163. Andrews H. A., Lewis P. and Allan R. N., Prognosis after surgery for colonic Crohn's disease. *The British Journal of Surgery*, 1989. 76: p. 1184-1190.
164. McLeod R. S., Surgery for inflammatory bowel diseases. *Digestive Diseases*, 2003. 21: p. 168-179.
165. Yamamoto T., Allan R. N. and Keighley M. R. B., Audit of single – stage proctocolectomy for Crohn's disease: postoperative complications and recurrence. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2000. 43: p. 249-256.
166. Goligher J. C., Surgical treatment of Crohn's disease affecting mainly or entirely the large bowel. *World Journal of Surgery*, 1988. 12: p. 186-190.
167. Corman M. L. et al., Perineal wound healing after proctectomy for inflammatory bowel disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1978. 21: p. 155-159.
168. Goligher J. C., The outcome of excisional operations for primary and recurrent Crohn's disease of the large intestine. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 1979. 148: p. 1-8.
169. Anderson P. et al., Surgery for Crohn colitis over a twenty-eight year period: Fewer stomas and replacement of total colectomy by segmental resection. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2002. 37: p. 68-73.
170. Parks A. G. and Nicholls R. J., Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *British Medical Journal*, 1978. 2: p. 85-88.
171. Hartley J. E. et al., Analysis of the outcome of ileal pouch-anal anastomosis in patients with Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2004. 47: p. 1808-1815.
172. Hyman N. A. et al., Consequences of ileal pouch-anal anastomosis for Crohn's colitis. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1991. 34: p. 653-657.

173. Grobler S. P. et al., Outcome of restorative proctocolectomy when the diagnosis is suggestive of Crohn's disease. *Gut*, 1993. 34: p. 1384-1388.
174. Deutsch A. A. et al., Results of the pelvic-pouch procedure in patients with Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1991. 34: p. 475-477.
175. Sagar P. M., Dozois R. R. and Wolff B. G., Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in patients with Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1996. 39: p. 893-898.
176. Fazio V. W. et al., Ileal Pouch – Anal Anastomoses complications and function in 1005 patients. *Annals of Surgery*, 1995. 222(2): p. 120-127.
177. Reese G. E. et al., The effect of Crohn's disease on outcomes after restorative proctocolectomy. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2006. 50: p. 239-250.
178. Panis Y. et al., Ileal pouch/anal anastomosis for Crohn's disease. *The Lancet*, 1996. 347: p. 854-857.
179. Regimbeau J. M. et al., Long-term results of ileal Pouch-anal anastomosis for colorectal Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2001. 44: p. 769-787.
180. Phillips R. K. S., Ileal pouch-anal anastomosis for Crohn's disease. *Gut*, 1998. 43: p. 303-308.
181. Longo W. E. et al., Outcome of ileorectal anastomosis for Crohn's colitis. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1992. 35: p. 1066-1071.
182. Lee E. C. and Papaioannou N., Minimal surgery for chronic obstruction in patients with extensive or universal Crohn's disease. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 1982. 64: p. 229-233.
183. Katariya R. N. et al., Strictureplasty for tubercular strictures of the gastrointestinal tract. *The British Journal of Surgery*, 1977. 64: p. 496-498.
184. Thon K. P., Voggenreiter B. und Stange E. F., Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. *Viszeralchirurgie*, 2004. 39: p. 322-326.
185. Roy P. and Kumar D., Strictureplasty for active Crohn's disease. *International Journal of Colorectal Diseases*, 2006. 21: p. 427-432.
186. Tjandra J.J. and Fazio V. W., Strictureplasty for ileocolic anastomotic strictures in Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1993. 36: p. 1099-1104.
187. Tichansky D. et al., Strictureplasty for Crohn's disease: a meta-analysis. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2000. 42: p. 911-919.
188. Michelassi F., Side-to-side isoperistaltic stictureplasty for multiple Crohn's strictures. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1996. 39: p. 345-349.
189. Dietz D. W. et al., Safety and longterm efficacy of strictureplasty in 314 patients with obstructing small bowel Crohn's disease. *Journal of the American College of Surgeons*, 2001. 192: p. 330-338.
190. Hurst R. D. and Michaelassi F., Strictureplasty for Crohn's disease: techniques and long-term results. *World Journal of Surgery*, 1998. 22: p. 359-363.
191. Sampietro G. M. et al., Early perioperative results and surgical recurrence after strictureplasty and miniresection for complicated Crohn's disease. *Digestive Surgery*, 2000. 17: p. 261-267.

192. Yamamoto T. and Keighley M. R. B., Factors affecting the incidence of postoperative septic complications and recurrence after strictureplasty for jejunoileal Crohn's disease. *The American Journal of Surgery*, 1999. 178: p. 240-245.
193. Fearnhead N. S. et al., Long-term follow-up of strictureplasty for Crohn's disease. *British Journal of Surgery*, 2006. 93: p. 475-482.
194. Jaskowiak N. T. and Michelassi F., Adenocarcinoma at a strictureplasty site in Crohn's disease: Report of a case. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2001. 44: p. 284-287.
195. Yamamoto T. et al., An audit of strictureplasty for small-bowel Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1999. 42: p. 797-803.
196. Marchetti F., Fazio V. W. and Ozuner G., Adenocarcinoma arising from a strictureplasty site in Crohn's disease: report of a case. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1996. 39: p. 1315-1321.
197. Yamamoto T. and Keighley M. R. B., Long-term outcome of total colectomy and ileostomy for Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1999. 34: p. 280-286.
198. Harling H. et al., Fate of the rectum after colectomy and ileostomy for Crohn's colitis. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1991. 34: p. 931-935.
199. Lock M. R. et al., Proximal recurrence and the fate of the rectum following excisional surgery for Crohn's disease of the large bowel. *Annales of Surgery*, 1981. 194: p. 754-760.
200. Msika S. et al., Can laparoscopy reduce hospital stay in the treatment of Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2001. 44: p. 1661-1666.
201. Dunker M. S. et al., Cosmesis and body image after laparoscopic-assisted and open ileocolic resection for Crohn's disease. *Surgical Endoscopy*, 1998. 12: p. 1334-1340.
202. Bergamaschi R., Pessaux P. and Arnaud J.-P., Comparison of conventional and laparoscopic ileocolic resection for Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2003. 46: p. 1129-1131.
203. Wu J. S. et al., Laparoscopic-assisted ileocolic resections in patients with Crohn's disease: Are abscesses, phlegmons, or recurrent disease contraindications. *Surgery*, 1997. 122: p. 682-689.
204. Canin-Endres J. et al., Laparoscopically assisted intestinal resection in 88 patients with Crohn's disease. *Surgical Endoscopy*, 1999. 13: p. 595-599.
205. Schmidt C. M. et al., Laparoscopic surgery for Crohn's disease: reasons for conversion. *Annals of Surgery*, 2001. 233(6): p. 733-739.
206. Lowney J. K. et al., Is there any difference in recurrence rates in laparoscopic ileocolic resection for Crohn's disease compared with conventional surgery? A long-term, follow-up study. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2005. 49: p. 58-63.
207. Duepre H.-J., Advantages of laparoscopic resection for ileocecal Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2002. 45: p. 605-610.
208. Young-Fadok T. M. et al., Advantages of laparoscopic resection for ileocolic Crohn's disease - Improved outcomes and reduced costs. *Surgical Endoscopy*, 2001. 15: p. 450-454.

209. Bauer J. J. et al., Laparoscopic-assisted intestinal resection for Crohn's disease: Which patients are good candidates. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 1996. 23(1): p. 44-46.
210. Benoist S. et al., Laparoscopic ileocecal resection in Crohn's disease - a case-matched comparison with open resection. *Surgical Endoscopy*, 2003. 17: p. 814-818.
211. Bemelman W. A. et al., Laparoscopic-assisted vs. open ileocolic resection for Crohn's disease - a comparative study. *Surgical Endoscopy*, 2000. 14: p. 721-725.
212. Maartense S. et al., Laparoscopic-assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease - a randomized trial. *Annales of Surgery*, 2006. 243: p. 143-149.
213. Alabaz O. et al., Comparison of laparoscopically assisted and conventional ileocolic resection for Crohn's disease. *European Journal of Surgery*, 2000. 166: p. 213-217.
214. Watanabe M. et al., Successful application of laparoscopic surgery to the treatment of Crohn's disease with fistulas. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2002. 45: p. 1057-1061.
215. Shore G. et al., Laparoscopic vs. conventional ileocolectomy for primary Crohn's disease. *Archives of Surgery*, 2003. 138: p. 76-79.
216. Milsom J. W. et al., Prospective, randomized trial comparing laparoscopic vs. conventional surgery for refractory ileocolic Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2001. 44: p. 1-9.
217. Alves A. et al., Factors that predict conversion in 69 consecutive patients undergoing laparoscopic ileocecal resection for Crohn's disease: a prospective study. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2005. 48: p. 2302-2308.
218. Moorthy K. et al., Factors that predict conversion in patients undergoing laparoscopic surgery for Crohn's disease. *The American Journal of Surgery*, 2004. 187: p. 47-51.
219. Alves A. et al., Risk factors for intra-abdominal septic complications after a first ileocecal resection for Crohn's disease: a multivariate analysis in 161 consecutive patients. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2007. 50: p. 331-336.
220. Garlock J. H. et al., An appraisal of the long-term results of surgical treatment of regional ileitis. *Gastroenterology*, 1951. 19: p. 414-423.
221. Higgins C. S. and Allan R. N., Crohn's disease of the distal ileum. *Gut*, 1980. 21: p. 933-940.
222. Yamamoto T., Allan R. N. and Keighley M. R. B., Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2000. 43: p. 1141-1145.
223. Post S. et al., Risks of intestinal anastomoses in Crohn's disease. *Annals of Surgery*, 1991. 213(1): p. 37-42.
224. Colombel J. F. et al., Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *The American Journal of Gastroenterology*, 2004. 99: p. 878-883.

225. Tay G. S. et al., Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/ or strictureplasty. *Surgery*, 2003. 134: p. 565-573.
226. Heimann T. M. et al., Early complications following surgical treatment for Crohn's disease. *Annals of Surgery*, 1985. 201: p. 494-498.
227. Bruewer M. et al., Preoperative steroid administration: Effect on morbidity among patients undergoing intestinal bowel resection for Crohn's disease. *World Journal of Surgery*, 2003. 27: p. 1306-1310.
228. Resegotti A. et al., Side-to-Side stapled anastomosis strongly reduces anastomotic leak rates in Crohn's disease surgery. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2005. 48: p. 464-468.
229. Simillis C. et al., A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease . *Diseases of the Colon & Rectum*, 2007. 50: p. 1674-1687.
230. Kusunoki M. et al., A comparison of stapled and hand-sewn anastomosis in Crohn's disease. *Digestive Surgery*, 1998. 15: p. 679-682.
231. Smedh K. et al., Preoperative management is more important than choice of sutured or stapled anastomosis in Crohn's disease. *European Journal of Surgery*, 2002. 168: p. 154-157.
232. Gouma D. J. et al., Preoperative total parenteral nutrition (TPN) in severe Crohn's disease. *Surgery*, 1988. 103: p. 648-652.
233. Waitzberg D. L. et al., Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World Journal of Surgery*, 2006. 30(8): p. 1592-1604.
234. Heuschkel R. B. et al., Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2000. 31(1): p. 8-15.
235. Gonzalez-Huix F. et al., Polymeric enteral diets as primary treatment of active Crohn's disease: a prospective steroid controlled trial. *Gut*, 1993. 34: p. 778-782.
236. Hunt J. B. et al., A randomized controlled trial of elemental diet and prednisolone as primary therapy in acute exacerbations of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1989. 96: p. A 224.
237. Hulten L., Surgical treatment of Crohn's disease of the small bowel or ileorectum. *World Journal of Surgery*, 1988. 12: p. 180-185.
238. Williams A. J. and Palmer K. R., Endoscopic balloon dilatation as a therapeutic option in the management of intestinal strictures resulting from Crohn's disease. *British Journal of Surgery*, 1991. 78: p. 453-454.
239. Greenberg G. R. et al., Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *The New England Journal of Surgery*, 1994. 331(13): p. 836-841.
240. Pearson D. C. et al., Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 1995. 123(2): p. 132-142.
241. Sandborn W. J. et al., Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK 506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 1997. 92: p. 876-879.

242. Cosnes J. et al., Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut*, 2005. 54: p. 237-241.
243. Schnitzler F. et al., Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*, 2009. 58: p. 492-500.
244. Kracht M. et al., Ileocolonic anastomosis after right hemicolectomy for carcinoma: stapled or hand-sewn. *International Journal of Colorectal Disease*, 1993. 8: p. 29-33.
245. Hashemi M., Novell J. R. and Lewis A. A., Side-to-side stapled anastomosis may delay recurrence in Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1998. 41: p. 1293-1296.
246. Yamamoto T. et al., Stapled functional end-to-end anastomosis versus sutured end-to-end anastomosis after ileocolonic resection in Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1999. 34: p. 708-713.
247. Friend P. J. et al., Stapling or suturing for anastomoses of the left side of the large intestine. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 1990. 171: p. 373-376.
248. Ekblom A. et al., Survival and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*, 1992. 103: p. 954-960.
249. Persson P. G. et al., Survival and cause-specific mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 1996. 110: p. 1339-1345.
250. Loftus E. V. et al., Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology*, 1998. 114: p. 1161-1168.
251. Card T., Hubbard R. and Logan R. F. A., Mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 2003. 125: p. 1283-1590.
252. Wolters F. L. et al., Crohn's disease: increased mortality 10 years after diagnosis in an Europe-wide population based cohort. *Gut*, 2006. 55: p. 510-518.
253. Probert C. S. et al., Mortality from Crohn's disease in Leicestershire, 1972-1989: an epidemiological community based study. *Gut*, 1992. 33: p. 1226-1228.
254. Munkholm P. et al., Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1993. 105: p. 1716-1723.
255. Cottone M. et al., Mortality in patients with Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1996. 31: p. 372-375.
256. Palli D. et al., Mortality in patients with Crohn's disease: the Florence Study. *Gut*, 1998. 42: p. 175-179.
257. Farrokhyar F. et al., Low mortality in ulcerative colitis and Crohn's disease in three regional centers in England. *The American Journal of Gastroenterology*, 2001. 96: p. 501-507.
258. Osterman M. T., Risky business? Crohn's disease-related mortality. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2006. 12(3): p. 246-248.
259. Canavan C. et al., Long-term prognosis in Crohn's disease: factors that affect quality of life. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2006. 23: p. 377-385.
260. Michelassi F. et al., Primary and recurrent Crohn's disease - experience with 1379 patients. *Annals of Surgery*, 1991. 214(3): p. 230-238.

261. Borley N. R., Mortensen N. J. and Jewell D. P., Preventing postoperative recurrence of Crohn's disease. *British Journal of Surgery*, 1997. 84: p. 1493-1502.
262. Heimann T. M. et al., Comparison of primary and reoperative surgery in patients with Crohn's disease. *Annals of Surgery*, 1998. 227(4): p. 492-495.
263. Bernell O., Lapidus A. and Hellers B., Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Annals of Surgery*, 2000. 231(1): p. 38-45.
264. Borley N. R. et al., Recurrence after abdominal surgery for Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2002. 45: p. 377-383.
265. Post S. et al., The impact of disease pattern, surgical management, and individual surgeons on the risk for relaparotomy for recurrent Crohn's disease. *Annals of Surgery*, 1996. 223(3): p. 253-260.
266. Landsend E. et al., Long-term outcome after intestinal resection for Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2006. 41: p. 1204-1208.
267. Penner R. M., Madsen K.L. and Fedorak R. N., Postoperative Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2005. 11: p. 765-777.
268. Nos P. and Domenech E., Postoperative Crohn's disease recurrence: A practical approach. *World Journal of Gastroenterology*, 2008. 36: p. 5540-5548.
269. Caprilli R. et al., Prognostic factors for postoperative recurrence of Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1996. 39: p. 335-341.
270. Avidan B. et al., Risk factors regarding the need for a second operation in patients with Crohn's disease. *Digestion*, 2005. 72: p. 248-253.
271. Moskovitz D. et al., Operative and environmental risk factors for recurrence of Crohn's disease. *International Journal of Colorectal Disease*, 1999. 14: p. 224-226.
272. Raab Y. et al., Factors influencing recurrence in Crohn's disease - an analysis of consecutive series of 353 patients treated with primary surgery. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1996. 39: p. 918-925.
273. Greenstein A. J. et al., Reoperation and recurrence in Crohn's colitis and ileocolitis. *The New England Journal of Medicine*, 1975. 293: p. 685-690.
274. Scarpa M. et al., Risk factors for recurrence of stenosis in Crohn's disease. *Acta Bio-Medica*, 2003. 74(2): p. 80-83.
275. Pareja V. et al., Prognostic factors of recurrence following surgery for ileal and ileocolic Crohn's disease. *British Journal of Surgery*, 1996. 83: p. 88.
276. Sutherland L. R. et al., Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1990. 98: p. 1123-1128.
277. Cottone M. et al., Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1994. 106: p. 643-648.
278. Cosnes J. et al., Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1996. 110: p. 424-431.
279. Breuer-Katschinski B. D., Holländer N. and Goebell H., Effect of cigarette smoking on the course of Crohn's disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 1996. 8: p. 225-228.

280. Timmer A. et al., Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1998. 114: p. 1143-1150.
281. Yamamoto T. and Keighley M. R. B., The association of cigarette smoking with a high risk of recurrence after ileocolonic resection for ileocecal Crohn's disease. *Surgery Today*, 1999. 29: p. 579-580.
282. Yamamoto T., Allan R. N. and Keighley M. R. B., Smoking is a predictive factor for outcome after colectomy and ileorectal anastomosis in patients with Crohn's colitis. *British Journal of Surgery*, 1999. 86: p. 1069-1070.
283. Kane S. V., Flicker M. and Katz-Nelson F., Tobacco use is associated with accelerated clinical recurrence of Crohn's disease after surgically induced remission. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2005. 39(1): p. 32-35.
284. Martin G., Heyen F. and Dube S., Factors of recurrence in Crohn's disease. *Annals de Chirurgie*, 1994. 48: p. 685-690.
285. Lautenbach E., Berlin J. A. and Lichtenstein G. R., Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1998. 115: p. 259-267.
286. Ryan W. R. et al., Crohn's disease patients who quit smoking have a reduced risk of reoperation for recurrence. *The American Journal of Surgery*, 2004. 187: p. 219-225.
287. Yamamoto T. and Keighley M. R., Smoking and disease recurrence after operation for Crohn's disease. *British Journal of Surgery*, 2000. 87: p. 398-404.
288. Sutherland L. R. et al., Effect of oral contraceptive use on reoperation following surgery for Crohn's disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 1992. 37: p. 1377-1382.
289. Chardavoyne R. et al., Factors affecting recurrence following resection for Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1986. 29: p. 495-502.
290. Shivananda S. et al., Crohn's disease: risk of recurrence and reoperation in a defined population. *Gut*, 1989. 30: p. 990-995.
291. Yamamoto T., Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2005. 11: p. 3971-3979.
292. Nygaard K. and Fausa O., Crohn's disease: recurrence after surgical treatment. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1977. 12: p. 577-584.
293. Esaki M. et al., Factors affecting recurrence in patients with Crohn's disease under nutritional therapy. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2006. 49: p. 68-74.
294. Yamamoto T. and Keighley M. R., Long-term results of stricturoplasty without synchronous resection for jejunoileal Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1999. 34(2): p. 180-184.
295. Farmer R. G., Hawk W. A. and Turnbull R. B., Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology*, 1975. 68: p. 627-635.
296. Wolff B. G., Factors determining recurrence following surgery for Crohn's disease. *World Journal of Surgery*, 1998. 22: p. 364-369.
297. Softley A. et al., Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1988. 144: p. 31-34.

298. Keh C. et al., Jejunal Crohn's disease is associated with a higher postoperative recurrence rate than ileocecal Crohn's disease. *Colorectal Disease*, 2005. 7: p. 366-368.
299. Wolters F. L. et al., Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut*, 2006. 55: p. 1124-1130.
300. Greenstein A. J. et al., Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut*, 1988. 29: p. 588-592.
301. Aeberhard P. et al., Surgical recurrence of perforating and nonperforating Crohn's disease: a study of 101 surgically treated patients. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1996. 39: p. 80-87.
302. Hofer B. et al., The impact of clinical types of disease manifestation on the risk of early postoperative recurrence in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology*, 2001. 48: p. 1152-1155.
303. McDonald P. J. et al., Perforating and non-perforating Crohn's disease. An unpredictable guide to recurrence after surgery. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1989. 32: p. 117-120.
304. Yamamoto T., Allan R. N. and Keighley M. R. B., Perforating ileocecal Crohn's disease does not carry a high risk of recurrence but usually represents as perforating disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1999. 42: p. 519-524.
305. Alexander-Williams J., Crohn's disease of the small intestine. *Chirurgie*, 1990. 116: p. 45-52.
306. Tersigni R. et al., Does stapled functional end-to-end anastomosis affect recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Hepatogastroenterology*, 2003. 50: p. 1422-1425.
307. Scammell B. et al., Recurrent small bowel Crohn's disease is more frequent after subtotal colectomy and ileorectal anastomosis than proctocolectomy. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1985. 28: p. 770-771.
308. Atwell J. D., Duthie H. L. and Goligher J. C., The outcome of Crohn's disease. *British Journal of Surgery*, 1965. 52: p. 966-972.
309. Hamilton S. R. et al., Relationships of disease extent and margin length to recurrence of Crohn's disease after ileocolonic anastomosis. *Gastroenterology*, 1981. 80: p. 1166.
310. Lock M. R. et al., Recurrence and reoperation for Crohn's disease: the role of disease location in prognosis. *The New England Journal of Medicine*, 1981. 304: p. 1586-1588.
311. Holzheimer R. G., Molloy R. G. and Wittmann D. H., Postoperative complications predict recurrence of Crohn's disease. *European Journal of Surgery*, 1995. 161(2): p. 129-135.
312. Rutgeerts P. et al., Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *The Lancet*, 1991. 338: p. 771-774.
313. Nordgren S. R. et al., Long-term follow-up in Crohn's disease. Mortality, morbidity, and functional status. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1994. 29: p. 1122-1128.

314. Goyer P. et al., Impact of complex Crohn's disease on the outcome of laparoscopic ileocecal resection: a comparative clinical study in 124 patients. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2009. 52: p. 205-210.
315. Hasegawa H. et al., Laparoscopic surgery for recurrent Crohn's disease. *British Journal of Surgery*, 2003. 90: p. 970-973.
316. Hamel C. T. et al., Laparoscopic surgery for inflammatory bowel disease. *Surgical Endoscopy*, 2001. 15: p. 642-645.
317. Tekkis P. P., Senagore A. J. and Delaney C. P., Conversion rates in laparoscopic colorectal surgery. *Surgical Endoscopy*, 2005. 19: p. 47-54.
318. Casillas S. and Delaney C. P., Laparoscopic surgery for inflammatory bowel disease. *Digestive Surgery*, 2005. 22: p. 135-142.
319. Schwandner O., Schiedeck T. H. and Bruch H., The role of conversion in laparoscopic colorectal surgery. Do predictive factors exist. *Surgical Endoscopy*, 1999. 13: p. 151-156.
320. Kleemann M. et al., Laparoskopische Chirurgie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. *Coloproctology*, 2004. 26: p. 259-264.
321. Evans J., Poritz L. and MacRae H., Influence of experience on laparoscopic ileocolic resection for Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2002. 45: p. 1595-1600.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Alexandra Kilger
Anschrift	Poschingerstraße 14 94469 Deggendorf
Telefon	0991/3616954
Geburtsdatum	28.03.1982
Geburtsort	Regen
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Schulbildung

1988 – 1992	Grundschule Drachselsried
1992 – 2001	Benedikt-Stattler-Gymnasium Kötzing

Hochschulausbildung

2001 – 2003	Vorklinischer Studienabschnitt an der Naturwissenschaftlichen Fakultät für Biologie und Vorklinische Medizin der Universität Regensburg
09/2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2003 – 2008	Klinischer Studienabschnitt am Klinikum der Universität Regensburg
08/06 – 07/07	Praktisches Jahr an der Kinderklinik St. Hedwig Regensburg (Pädiatrie), am Universitätsklinikum Regensburg (Innere Medizin) und im Regionalspital Langnau im Emmental (Schweiz; Chirurgie)
05/2008	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeit

09/2008	Beginn der Facharztausbildung Anästhesiologie und Intensivmedizin am Klinikum Deggendorf, Chefarzt Dr. H. Nold
---------	--

Deggendorf, 20.12.2009

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich während dieser Arbeit unterstützt und zu ihrem Gelingen beigetragen haben:

Vielen Dank an Herrn Professor Dr. Pompiliu Piso für die Möglichkeit am Universitätsklinikum Regensburg in dieser Abteilung diese Arbeit anfertigen zu dürfen.

Besonders danken möchte ich Dr. Igors Iesalnieks für die außerordentlich tolle Betreuung. Seine Ideen lieferten nicht nur die entscheidende Grundlage für diese Arbeit, er hatte auch zu jeder Zeit ein offenes Ohr für Fragen und verstand es immer wieder mich durch interessante Diskussionen zu motivieren.

Vielen Dank auch an meine Doktoranden-Kollegin Heidi Glass. Gemeinsam und frohen Mutes gelang es uns die Daten zu sammeln und eine Datenbank in dieser Größe zu erstellen.

Abschließend möchte ich die Gelegenheit nutzen meiner Familie, insbesondere meinen Eltern zu danken, die es mir durch ihre jahrelange Hilfe und Unterstützung überhaupt erst ermöglicht haben, mit meinem Studium und dieser Dissertation zu beginnen.

Ein sehr großes Dankeschön gilt an dieser Stelle auch meinem Freund Georg für die vielen aufmunternden Worte, die Geduld und die unermüdliche Hilfe bei der Formatierung dieser Arbeit.